

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LA MUJER  
DE LA PROVINCIA DE BADAJOZ**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE  
DOCTOR POR Daniel Jorge Fernández Bergés-Gurrea**

Bajo la dirección del Doctor:  
Carlos Perezagua Clamagirand

**Madrid, 2001**

**ISBN: 84-669-2062-5**

**TESIS**

**DOCTORADO MEDICINA INTERNA**

**EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LA  
MUJER EN LA PROVINCIA DE BADAJOZ**

**DIRECTOR DE TESIS:** PROFESOR DR. CARLOS PEREZAGUA  
CLAMAGIRAND.

**AUTOR:** DANIEL JORGE FERNÁNDEZ-BERGÉS GURREA.

**2000**

No hay cuestiones agotadas sino  
hombres agotados en las cuestiones.

Ramón y Cajal

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. Dr. Jaume Marrugat de la Iglesia, por su ayuda en momentos de oscuridad y por su generosidad al compartir conmigo información imprescindible para comprender mejor la problemática del sexo en la determinación de la mortalidad del infarto de miocardio.

Al Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, por su generosidad al permitirme desarrollar con libertad esta Tesis.

Al Dr. Germán Corcho Sánchez, Jefe de la Sección de Medicina Intensiva del Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva, por su confianza y por la libertad para desarrollar mi trabajo de investigación dentro de la Sección a su cargo.

A la Dra. M. Cristina Cerdeyra Lombardini, quien se hizo cargo de recolectar la información en mis períodos de vacaciones.

A los Dres. Rina Alzugaray Fraga, Maria Veiga González, Susana Daud Guido, Alberto Córdoba López y Jesús Monterrubio Villar, todos compañeros de trabajo que alentaron y soportaron esta investigación con seriedad profesional y calor humano.

Al cuerpo de Enfermería y Auxiliares de la Sección de Medicina Intensiva, con quienes compartí muchas horas de guardia en la atención conjunta de pacientes.

Al Dr. Mario Ciruzzi, quien me permitió develar las herramientas de la Estadística y me aportó información muy valiosa en un primer análisis de la población que constituye esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Luis Palomo Cobos, por crear en mí la necesidad del estudio sistemático de la Estadística.

Al Prof. Dr. Joaquín Espinosa García, quien desde su experiencia docente y de investigación me ofreció luz en un momento de sombras.

A Isabel Arrighi Soria, por acompañar con infinita dulzura y paciencia este viaje mío de regreso a los años de Facultad con toda su bohemia y romance. Por su colaboración en la corrección de esta Tesis y por seguir a mi lado después de tantos años apoyando estos arrebatos de vida.

A Jorge Parodí, por introducirme, a su manera, en los caminos de la ciencia. Esta Tesis fue escrita al compás de los tangos de Piazzola interpretados por Yoyoma, a quien me recomendó escuchar, con enorme entusiasmo, en su lecho de muerte en el verano porteño del 2000.

# Índice

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>AGRADECIMIENTOS</b> .....     | 3   |
| <b>RESUMEN</b> .....             | 6   |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....        | 8   |
| <b>HIPÓTESIS:</b> .....          | 34  |
| <b>OBJETIVO:</b> .....           | 34  |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS:</b> ..... | 35  |
| <b>RESULTADOS</b> .....          | 45  |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....           | 56  |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....        | 113 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....        | 117 |

## **RESUMEN**

### **FUNDAMENTO:**

Establecer la influencia del sexo femenino en la mortalidad precoz de un infarto de miocardio.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

En 1.018 pacientes consecutivos ingresados por infarto de miocardio se determinó: edad, sexo, factores de riesgo, antecedentes de cardiopatía, tipo de infarto, complicaciones, indicaciones diagnósticas, terapéuticas y mortalidad.

En un subgrupo prospectivo se determinó: tiempo de llegada al hospital, indicación de aspirina, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora.

En el modelo de regresión logística se ajustó progresivamente: edad, factores de confusión, presencia de onda Q y mecanismos de muerte.

### **RESULTADOS:**

265 pacientes (26%) pertenecían al sexo femenino.

La mujer fue significativamente mayor, más hipertensa; hipercolesterolémica, diabética, con más insuficiencia cardíaca previa, mayor incidencia de infartos no Q, insuficiencia cardíaca y rotura cardíaca. También tuvo mayor demora en la atención, y menor indicación de fibrinolíticos y betabloqueantes.

El hombre tuvo más infarto previo y fue más fumador.

Fallecieron 36 mujeres (13,5%) y 59 hombres (7,8%)  $p < 0,005$ .

El sexo femenino resultó un factor independiente de mortalidad cuando se ajustaron los factores de confusión y se excluyeron los mayores de 80 años -OR 1,62 (IC 1,14-2,1)-, también en los subgrupos de infartos con onda Q -OR 1,96 (IC 1,47-2,45)- y sin onda Q -OR 1,6 (IC 1,14-2,06)- independientemente de la edad.

El sexo pierde significación estadística cuando se introduce en el modelo la insuficiencia cardíaca -OR 1,19 (IC 0,60-1,79)-.

### **CONCLUSIONES:**

El sexo femenino aumenta el riesgo de morir en la etapa precoz del infarto de miocardio, siendo un factor independiente de mortalidad en subgrupos mayoritarios.

La mujer fallece más porque presenta infartos de miocardio más severos.

## INTRODUCCIÓN

### **Epidemiología:**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo occidental. Las mismas fueron las responsables del 41.3% de todas las muertes en España durante 1989 y del 40,7% en 1990. Esto significa una tasa bruta de 348 muertes por 100.000 habitantes (319,9 en varones y 375,1 en mujeres) <sup>(1)</sup>.

Deben diferenciarse las enfermedades cerebrovasculares de las que ocurren en territorio coronario, dado que su incidencia y significación es distinta según el sexo del que se trate.

Así, las primeras representan un tercio de la mortalidad total (31,9%), correspondiendo el 34,3% al sexo femenino y el 29% al masculino; mientras que la enfermedad coronaria constituye una cuarta parte de todas las muertes cardiovasculares (24,4%), registrándose un 32,2% de mortalidad en los varones y un 19, % en las mujeres <sup>(2,3,4,5)</sup>.

Desde hace tiempo se conoce que la prevalencia de enfermedad cardiovascular es mayor en el hombre en edades más tempranas, tendiendo a disminuir progresivamente esta diferencia a partir de la menopausia <sup>(5)</sup>.

La baja incidencia que presenta la mujer antes de la misma, se ha atribuido al efecto protector que ejercen los estrógenos.

El sexo femenino presenta un riesgo acumulado durante la vida de morir por cardiopatía isquémica del 31%, frente a un riesgo de morir, por

cáncer de mama del 3% <sup>(7)</sup>. No obstante, durante muchos años ha sido la patología neoplásica uterina o mamaria la que ha recibido mayor atención tanto en la prevención, como en la divulgación y la investigación; a pesar de que en Estados Unidos, por ejemplo, 1 de cada 3 mujeres morirá de enfermedad cardíaca y 1 de cada 6 lo hará por causa de un accidente cerebrovascular, mientras que sólo 1 de cada 9 desarrollará cáncer de mama y 1 de cada 25 morirá por ello <sup>(8)</sup>.

En Noviembre de 1986 Pamela Douglas, en un excelente editorial, <sup>(9)</sup> manifestó que, si bien se conocían las diferencias de prevalencia de enfermedad cardiovascular en ambos sexos, no se apreciaba que las interpretaciones de los hallazgos en las distintas pruebas diagnósticas o el disímil resultado en las terapéuticas empleadas dependiera del sexo del paciente en cuestión. Reclamando un reanálisis de la información existente en las bases de datos de los registros médicos, donde se tuviera en cuenta el sexo como una importante variable predictora de sobrevida.

No obstante, no fue sino hasta Julio de 1991 -y a raíz de dos estudios <sup>(10-11)</sup> que mostraban un sesgo en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular con menor atención hacia la mujer- en que Healy, en un memorable editorial titulado **“The Yentl Syndrome”** <sup>(12)</sup>, llamó la atención de la clase médica con particular vehemencia, reclamando estudios que incluyeran mujeres.

Su original denominación se debía a la conocida historia relatada por Isaac Bashevis acerca de la mujer que debió hacerse pasar por hombre para tener derecho a estudiar el Talmud.

Su denuncia, si bien basada en los artículos publicados ya referidos, se extendía a una revisión del problema, haciendo notar que los estudios de prevención, procedimientos diagnósticos y de intervención habían sido realizados en poblaciones masculinas.

Así, citaba los estudios clásicos: el de **Veteranos**<sup>(13)</sup> -pionero en la demostración del beneficio de la cirugía cardiovascular en subgrupos de pacientes con angina-, el **MRFIT**<sup>(14)</sup> -modelo de estudio epidemiológico para varias generaciones de médicos, estudiando cómo la modificación de los factores de riesgo podía prevenir la aparición de eventos cardiovasculares- y el **U.S. Physicians Study**<sup>(15)</sup> -que mostró los beneficios del uso de aspirina profiláctica en el sentido de disminuir la incidencia de infarto de miocardio-.

Todos ellos fueron realizados en poblaciones masculinas exclusivamente.

El mensaje fue escuchado con claridad y durante toda la década de los noventa se realizaron trabajos de estudios retrospectivos –que corroboraban lo afirmado por Healy- y prospectivos para estudiar las razones que explicaran estas actitudes.

Muchos preconceptos cayeron en estos años.

Los trabajos de investigación han incluido a más mujeres, la enfermedad cardiovascular se ha difundido más como primera causa de mortalidad en ambos sexos y las diferencias de sexo fueron expuestas con mayor claridad, como se verá más adelante.

### **Factores de riesgo:**

Si bien es cierto que los llamados factores de riesgo -hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, diabetes, obesidad- afectan a ambos sexos incrementando la posibilidad de enfermedad cardiovascular, su efecto difiere cuantitativamente aunque no cualitativamente en cada uno de ellos.

Quizás, lo más destacable en el sexo femenino es su relación con la edad.

Más de una tercera parte de las mujeres de 20 a 74 años tiene hipertensión arterial; y una cuarta parte presenta hipercolesterolemia, fuma, tiene sobrepeso y sigue un estilo de vida sedentario <sup>(16)</sup>.

De cualquier manera, se considera razonable sostener que la mayoría de los factores de riesgo tiene efectos cualitativos similares en ambos sexos, con la excepción de factores específicos propios de la mujer, como son las hormonas sexuales <sup>(17-19)</sup>.

El porcentaje de los factores de riesgo en el sexo femenino aumentan con la edad.

Así, la hipertensión arterial es más frecuente en el sexo masculino desde la tercera hasta la sexta década de la vida. A partir de entonces aumenta sostenidamente en el sexo femenino para llegar a ser la hipertensión sistólica aislada más frecuente en este sexo <sup>(20)</sup>, situación similar a la hipercolesterolemia y al índice de masa corporal <sup>(17)</sup>, a diferencia del hábito tabáquico donde todavía el porcentaje de fumadores es superior en el sexo masculino.

Esta tendencia está comenzando a revertirse, dado el incremento paulatino de mujeres fumadoras y el descenso, lento pero progresivo, del consumo de tabaco en el hombre. Se cree que, al menos parte de la aparente protección de la mujer en la cardiopatía coronaria podría desaparecer en la medida en que aumente la prevalencia del hábito tabáquico en las mismas.

En el seguimiento de 12 años del **Finnmark Study** <sup>(21)</sup> se ha comunicado que el cigarrillo fue un factor de mayor riesgo –para presentar un infarto de miocardio- en la mujer de mediana edad que en el hombre. El efecto antiestrogénico del cigarrillo se ha esgrimido como posible mediador que incrementa el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer joven fumadora <sup>(22)</sup>.

Los estudios prospectivos que demuestran menor incidencia de eventos cardiovasculares con el control de la tensión arterial y del colesterol en ambos sexos, también muestran una tasa absoluta de cardiopatía coronaria del doble en el sexo masculino luego de realizar un ajuste para la edad y otros factores de riesgo <sup>(23,24)</sup>.

El incremento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad constituyen factores de riesgo para ambos sexos. El 20% de la población femenina de Estados Unidos presenta hipercolesterolemia, cifra que se eleva al 50% de las mujeres mayores de 55 años <sup>(25)</sup>.

Se ha comunicado que la hipercolesterolemia predice la mortalidad cardiovascular en mujeres menores de 65 años y que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) constituyen un mejor predictor de mortalidad en la mujer de cualquier edad, que en el sexo masculino <sup>(18)</sup>.

Khaw y colaboradores <sup>(26)</sup> sostienen que, al menos en la hipercolesterolemia, el número de mujeres a tratar para evitar un episodio coronario será significativamente mayor, siendo la relación mujer/hombre de 5/1 en la cuarta década de la vida, para situarse en 3/1 luego de la sexta década.

En el estudio **NHANES I** <sup>(27)</sup> se ha visto, en el seguimiento de ambos sexos, que el riesgo relativo en la mujer de presentar nuevos eventos cardiovasculares es comparable al del hombre <sup>(1,5)</sup>, para ser bastante mayor en la diabetes (2,4 vs 1,9), que en el tabaquismo (1,8 vs 1,6); mientras que es prácticamente igual en el sobrepeso (1,4 vs 1,3) y es menor en la presencia de hipercolesterolemia (1,1 vs 1,4) <sup>(7)</sup>.

La diabetes constituye la séptima causa de mortalidad en Estados Unidos y la mortalidad es mayor por la presencia de enfermedad cardiovascular en esta población <sup>(28)</sup>.

Si bien algún estudio ha puesto en duda las diferencias de sexo en la mortalidad de la población diabética <sup>(29)</sup>, muchos otros avalan el mayor incremento de la mortalidad en la mujer con respecto al hombre.

El estudio de **Framingham** <sup>(30)</sup> mostró que, mientras entre los pacientes de ambos sexos no diabéticos el riesgo de presentar un evento fatal cardiovascular después de un infarto era significativamente menor en la mujer (riesgo relativo 0,6); en la población diabética el riesgo era duplicado por la mujer cuando se comparaba con el hombre diabético (riesgo relativo 2,1). También se observó que la mujer diabética presentaba un porcentaje cuatro veces superior al del hombre en la presentación de insuficiencia cardíaca (16% vs 3,8%).

Algo parecido ocurrió en el trabajo de Donahue y colaboradores <sup>(28)</sup> en la comunidad de Worcester, donde la mujer diabética que padecía un infarto falleció en un porcentaje significativamente superior a la que no lo era; mientras que no se observaban estas diferencias entre los hombres.

Sin embargo, en un seguimiento de 12 años, el hombre diabético también tenía un incremento del riesgo de morir de 1,56 (IC 1,43-1,68) con respecto al que no lo era.

Las mujeres diabéticas tenían una probabilidad de morir con respecto a las mujeres que no lo eran de 1,57 (IC 1,45-1,73).

En la población no diabética de ambos sexos, los hombres tenían un aumento del riesgo de morir del 17 % (IC 1,09-1,25) comparado con la mujer.

Esto, permitió sostener que la “ventaja femenina” que se observaba en la población no diabética desaparecía cuando la diabetes estaba presente.

También el estudio de **Rancho Bernardo** <sup>(31)</sup> mostró en esa población californiana, en un seguimiento de 14 años, un riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria entre los pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos de 3,3 en el sexo femenino y de 1,8 en el masculino, después de haber ajustado el modelo estadístico por edad. Esta situación se mantenía prácticamente igual (3,3 vs 1,9) luego de ajustarlo por edad, presión arterial sistólica, índice de masa corporal y consumo de tabaco.

La disminución de HDL -colesterol que presenta la mujer diabética con respecto al hombre diabético- se ha propuesto para explicar la mayor incidencia de riesgo del sexo femenino de padecer enfermedad cardíaca <sup>(32)</sup>.

Kannel y Wilson <sup>(33)</sup> han advertido sobre la importancia de realizar un tratamiento vigoroso de los factores de riesgo, recordando que la enfermedad coronaria no es un problema menor en la mujer y que existe la necesidad de tratar particularmente la diabetes, el nivel de lípidos y la hipertensión arterial.

Se ha considerado que la presencia de estrógenos antes de la menopausia ejerce un rol protector en la mujer; y se ha atribuido el neto incremento de enfermedad cardiovascular después de la menopausia y con el uso de píldoras anticonceptivas, a su disminución <sup>(34)</sup>. Incluso hay varios estudios que han reportado beneficios con su empleo junto a progesterona.

En los últimos años se han diseñado cuatro grandes estudios aleatorizados para estudiar los efectos del uso de la terapia hormonal, tanto en prevención primaria –**WHI** <sup>(35)</sup> en Estados Unidos y **WISDOM** en Europa-, como en prevención secundaria –**HERS** <sup>(36)</sup> y **WHISP**- <sup>(20-37)</sup>.

La publicación del **HERS** <sup>(36)</sup> ha mostrado resultados sorprendentes en el sentido de que, en mujeres con enfermedad coronaria demostrada, el uso prolongado de terapia hormonal sustitutiva no disminuía el número de nuevos eventos cardiovasculares con respecto al grupo control; sino que, incluso, incrementaba la incidencia de tromboembolismo venoso y de colelitiasis.

Recientemente, Simon y Jaillon <sup>(37)</sup> han hecho notar que no deberían extrapolarse los resultados del **HERS** <sup>(36)</sup> a la población europea, dado que la magnitud del riesgo/beneficio de la terapia hormonal sustitutiva es diferente para la población estadounidense que para la europea; sobre todo teniendo en cuenta que las drogas utilizadas en este estudio son menos frecuentemente usadas en Europa.

Estos autores terminan afirmando en sus conclusiones que “la necesidad de estudios randomizados en Europa es más urgente que nunca”.

Se encuentran todavía en fase de desarrollo los demás estudios mencionados y sus resultados son esperados con gran expectación.

Es poco probable que las concentraciones de estrógenos expliquen la diferente incidencia de coronariopatía en poblaciones determinadas, dado que, por ejemplo, la mujer japonesa o china -con tasas más bajas de estrógenos que

las mujeres estadounidenses-, presenta mucha menor incidencia de enfermedad coronaria.

Esta situación no parece reconocer una base genética, dado que cuando las mujeres japonesas o chinas viven en Estados Unidos elevan las cifras de estrógenos endógenos<sup>(38)</sup>.

En definitiva, la mujer presenta un perfil de riesgo con mayor incidencia de obesidad, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial y, por el contrario, menor consumo de tabaco -sobre todo en las poblaciones que actualmente sufren el infarto agudo de miocardio-.

#### **Pruebas diagnósticas:**

La primera prueba diagnóstica que se suele solicitar a un paciente con dolor torácico sugestivo de angina de pecho es el **electrocardiograma de superficie en reposo**, el cual tiene gran valor en ambos sexos cuando muestra supra o infradesnivel del ST en dos o más derivaciones contiguas o cuando evidencia presencia de nuevas ondas Q.

La situación es diferente cuando lo que se registran son ondas T negativas, dado que las mismas han demostrado tener una baja sensibilidad en ambos sexos, pero una especificidad y un valor predictivo positivo significativamente más alto en el sexo masculino<sup>(20)</sup>.

También es en la mujer en la que se registran trastornos de la repolarización inespecíficos e inversión de onda T en V1 V2 -lo que se ha

llamado persistencia del patrón infanto-juvenil- que confunden al médico a la hora de interpretar estos hallazgos en mujeres sin sintomatología anginosa, donde muchas veces estos cambios son registrados en el contexto de una revisión general .

El **electrocardiograma de esfuerzo** ha sido la prueba de estrés más estudiada en la mujer, no resultando de la misma utilidad que en el hombre, por presentar mayor incidencia de falsos positivos <sup>(39,40)</sup>.

Esta situación afecta a las mujeres premenopáusicas y a las que reciben tratamiento con estrógenos debido al efecto de estas hormonas, similar a la digoxina, en el segmento ST del electrocardiograma <sup>(20)</sup>.

Su valor diagnóstico y pronóstico es menor en el sexo femenino, aunque se ha hecho notar que el valor predictivo negativo es muy alto en ambos sexos cuando el electrocardiograma basal es normal. Por el contrario, el valor predictivo positivo es bajo, debido a la menor prevalencia de enfermedad coronaria en la mujer menor de 65 años <sup>(20,41)</sup>.

Kwok y colaboradores <sup>(42)</sup> realizaron un metaanálisis sobre 22 estudios, investigando la diferente sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en el sexo femenino que incluía 4.113 pacientes, encontrando una sensibilidad del 61% (IC 0,54 - 0,69) y una especificidad del 70% (IC 0,63 - 0,76).

En definitiva, la utilidad de la prueba de esfuerzo en la mujer es menor que en el hombre; y la misma será tanto mayor cuanto más se indique en

poblaciones con mayor prevalencia de enfermedad. Esto es, en mujeres postmenopáusicas, con factores de riesgo y en presencia de cuadro clínico de angina de pecho.

Su utilidad se ve muy limitada cuando se indica rutinariamente en mujeres menstruantes con dolor torácico atípico <sup>(39-41)</sup>.

Con respecto a la **ecocardiografía de esfuerzo** puede decirse que su empleo ha despertado gran entusiasmo, dado que esta prueba -por estudiar la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo y registrar sus alteraciones durante el ejercicio- es válida, aún en la presencia de electrocardiogramas de difícil interpretación por alteraciones de la conducción, uso de drogas o hipertrofia ventricular izquierda.

Su introducción ha mejorado la sensibilidad -del 77% al 81%-, pero más su especificidad -del 56 al 80%- con respecto a la prueba de esfuerzo convencional <sup>(43)</sup>.

Roger y colaboradores <sup>(44)</sup> estudiaron en profundidad el problema del sesgo del sexo en esta técnica, encontrando que en la mujer tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo menor que en el hombre.

Una de las dificultades que presenta, al igual que la prueba de esfuerzo, es que la mujer mayor de 65 años tiene varias limitaciones a la hora de realizar ejercicio, ya sea por su alta incidencia de obesidad y problemas osteomusculares, como, a veces, por la mayor dificultad que presenta con respecto al hombre a la hora de efectuar y/o interpretar el pedido del esfuerzo,

habiéndose propuesto el empleo de drogas como el dipiridamol y la dobutamina como alternativas.

Todavía la experiencia en mujeres es algo limitada con estos medicamentos.

El estudio de Masini y colaboradores <sup>(45)</sup> con dipiridamol, que reportaba en una población de 83 mujeres una sensibilidad del 79% y una especificidad del 93%, no ha sido confirmado por estudios ulteriores.

En suma, la ecocardiografía de estrés físico o farmacológico es una técnica no invasiva de utilidad en el sexo femenino, ampliando la sensibilidad y la especificidad de la prueba de esfuerzo; sin olvidar que requiere experiencia en quien la realiza para que sus resultados sean fiables y útiles a la hora de valorar la presencia de una posible coronariopatía.

Los **estudios radioisotópicos de perfusión** realizados durante el esfuerzo con Talio 201, tecnecio 99m sestamibi o teburoxima son más sensibles y específicos que la prueba de esfuerzo en ambos sexos, pero esta situación de similitud es válida sólo para la enfermedad multivazo; ya que, mientras que en el hombre con enfermedad de un vaso se pierde algo de sensibilidad, en la mujer, su disminución se ha reportado como “inaceptablemente baja” <sup>(20)</sup> .

Esto se ha atribuido a la menor masa de ventrículo izquierdo en la mujer y a la menor superficie irrigada por un vaso, con la consiguiente disminución de territorio isquémico <sup>(20)</sup> .

También se ha comunicado que los errores de interpretación en la mujer se deben a la sobrecompensación que se hacía al interpretar los artefactos inducidos por las mamas -lo que disminuye su sensibilidad- y porque en muchas ocasiones se observan defectos de perfusión debidos a la atenuación mamaria.

Este inconveniente ya fue informado desde los inicios de esta técnica, cuando se observó que el reconocimiento de la atenuación mamaria sobre la pared anterolateral podía aumentar la especificidad de la prueba radioisotópica de perfusión con Talio 201 <sup>(46)</sup>.

El metaanálisis de Kwok y colaboradores <sup>(42)</sup> ya mencionado, encontró una sensibilidad del 77% en las mujeres, similar al hombre; pero una especificidad del 64%, significativamente menor que en el sexo masculino -que resultó ser del 85 %-.

Otro dato importante y aún sin explicación clara, continúa siendo la falta de incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el esfuerzo en la mujer.

El ejercicio, en el hombre, provoca disminución del tamaño ventricular izquierdo de fin de sístole, mientras que el tamaño de fin de diástole permanece sin cambios; lo que indica que el aumento del volumen sistólico se logra por un incremento del acortamiento de la miofibrilla.

En la mujer, contrariamente, se produce un aumento del volumen sistólico a expensas del incremento del volumen de fin de diástole que, por incremento de la precarga, aumenta el volumen minuto cardíaco <sup>(47,48)</sup>.

En suma, las pruebas radioisotópicas de perfusión son muy útiles para aumentar la capacidad diagnóstica de coronariopatía en la mujer.

Su uso identifica pacientes con mayor grado de enfermedad, pero - como sucede con las otras técnicas no invasivas- su utilidad se reduce mucho en las mujeres cuando éstas padecen enfermedad de uno o dos vasos y también cuando se indica en poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad <sup>(49)</sup>.

El uso de Tecnesio 99 sestamibi ofrece ventajas sobre el Talio 201 en la mujer por requerir menor atenuación, la posibilidad de medir la fracción de eyección en el primer pasaje y la adquisición de imagen gatillada.

La **coronariografía** se considera el patrón de referencia en la arteriopatía coronaria, pero su uso debe responder a una indicación precisa; sin olvidar que aún teniendo bajo riesgo de complicaciones, éstas existen y se debe también tener en cuenta el coste de su realización.

En la mujer con angina de pecho, la coronariografía muestra una incidencia de coronarias normales muy superior con respecto al hombre. Así, en el **CASS** se halló un porcentaje del 50% de normalidad en la mujer, mientras que en el hombre este hallazgo se redujo al 17% <sup>(50)</sup>.

Aunque se han comunicado porcentajes menores de arteriogramas normales del 28% en la mujer y el 7% en el hombre <sup>(51)</sup>.

Estos resultados no pueden ser totalmente explicados por la menor especificidad de las pruebas no invasivas en la mujer <sup>(49)</sup>.

### **El infarto agudo de miocardio:**

Se sabe que la cifra absoluta de infartos de miocardio es más baja en las mujeres, pero estas diferencias disminuyen notablemente en los pacientes mayores de 65 años; y, si bien es cierto que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha disminuido en las últimas décadas <sup>(52)</sup>, éstas no lo han hecho de la misma manera en ambos sexos.

La mortalidad hospitalaria en el sexo femenino durante el curso de un infarto agudo de miocardio es considerablemente más alta en la inmensa mayoría de los trabajos publicados independientemente de su origen geográfico <sup>(53-76)</sup>.

Así, podemos observar en la cuenca del Mediterráneo, diferencias de mortalidad entre el sexo femenino y el masculino que oscilan según las cifras publicadas: Puletti y col. <sup>(53)</sup> 42,4 vs. 16,6%, Bueno y col. <sup>(54)</sup> 42% vs. 23 %, Marrugat y col. en el **RESCATE** <sup>(55)</sup> 18,5% vs. 8,3%, Marrugat y col. en el **REGICOR** <sup>(56)</sup> 16,4 vs. 11,8%, Greenland y col. <sup>(57)</sup> 23,1% vs. 15,7%, Ferriz y col. <sup>(58)</sup> 21,3% vs. 10,9%, Ceniceros Rozalen y col. <sup>(59)</sup> 29,2% vs. 13,5%, Garini y col. <sup>(60)</sup> 26,2 vs.10,9%, Echanove y col. en el **RICVAL** <sup>(61)</sup> 29,7 vs. 12,9%.

Las publicaciones anglosajonas ofrecen similares resultados.

Así, Lee y col. <sup>(62)</sup> encuentran 11,3 vs. 5,5%, Weaver y col. <sup>(63)</sup> 11,3% vs. 5,5%, Tsuyuyuki y col. <sup>(64)</sup> 18% vs. 12%, Tofler y col. <sup>(65)</sup> 13% vs. 7 %, Jenkins y col. <sup>(66)</sup> 21,4% vs. 12,1 %, Maynard y col. <sup>(67)</sup> 16,3% vs. 10,9 %, Becker y col. <sup>(68)</sup> 9% vs. 4 %, Vaccarino y col. <sup>(69)</sup> 16,7% vs. 11,5 %, Adams y col. <sup>(70)</sup> 21% vs. 14 %, Robinson y col. <sup>(71)</sup> 12,6% vs. 6,6 %, Karlson y col. <sup>(72)</sup> 19% vs. 12 %, Malacrida y col. <sup>(73)</sup> 14,8% vs. 9,1 %, Woodfield y col. <sup>(74)</sup> 13,1% vs. 4,8 %.

En todos estos trabajos citados, la mayor mortalidad de la mujer resulta estadísticamente significativa en el análisis univariado.

El problema surge cuando es sometido al análisis de regresión logística y a la construcción de diferentes modelos donde varios autores <sup>(70,71,75,76)</sup> atribuyen a la mayor edad femenina y a su mayor incidencia de factores de riesgo previos -como la hipertensión y la diabetes- su mayor mortalidad, insistiendo en la necesidad de ajustar en el análisis estadístico estos factores de confusión.

Si bien esto es válido, otros autores <sup>(55-59, 61)</sup> insisten y demuestran en sus estudios que, aún ajustando los modelos estadísticos, la mujer continúa presentando mayor mortalidad <sup>(77)</sup>.

Esto ha generado gran polémica, sobre todo porque varios estudios han comunicado diferencias en la atención de los sexos con menor uso de fibrinolíticos y betabloqueantes; o, incluso, menor número de cateterismos, cirugías y/o angioplastías.

Así, Clarke y colaboradores <sup>(77)</sup> concluyen -en su investigación sobre 2.706 hombres y 1.798 mujeres ingresados en el Hospital Universitario de Nottingham y luego de comprobar que las mujeres reciben menos fibrinolíticos, betabloqueantes y aspirina- que *“la posibilidad de sobrevivir tanto hospitalaria como después del alta en la mujer es menor porque no tiene la misma oportunidad terapéutica que el hombre”*.

Idéntica situación describen Steingart y colaboradores <sup>(11)</sup> , concluyendo que los médicos son menos “agresivos” en el tratamiento de la mujer, a pesar de una mayor enfermedad y peor pronóstico de la misma.

Maynard y colaboradores <sup>(67)</sup> en el **MITI**, sobre una población de 4.891 pacientes que incluye 1.659 mujeres, encontraron que, a pesar de presentar la mujer un perfil de mayor riesgo por sus antecedentes y una mayor mortalidad, la angiografía era menos indicada en ellas; aunque luego de realizada no se encontraban diferencias en la indicación de angioplastia y de cirugía de revascularización miocárdica.

Chiriboga y colaboradores <sup>(78)</sup> sobre una población de 2.924 hombres y 1.838 mujeres ingresados en Worcester por presentar un infarto agudo de miocardio, hallaron que el hombre era significativamente más estudiado con Holter, test de esfuerzo, cateterismo cardíaco y sometido a angioplastia que la mujer. Todo esto después de ajustar una variedad de factores clínicos de confusión.

Krumholz y colaboradores <sup>(79)</sup> en un grupo de 2.473 pacientes consecutivos ingresados por infarto agudo de miocardio en el Massachusetts General Hospital, encontraron que a la mujer se le indicaba menor derivación a coronariografía, pero estas diferencias desaparecían luego de un ajuste por edad. Una vez realizado el cateterismo, la mujer recibía iguales indicaciones para angioplastía, pero era mucho menos derivada a cirugía de revascularización miocárdica.

En este sentido difiere de Marrugat y colaboradores, quienes en nuestro país <sup>(55)</sup> no encuentran diferencias significativas en el uso de procedimientos entre ambos sexos.

Varias son, también, las diferencias en la presentación del infarto agudo de miocardio entre ambos sexos.

Así, la mujer lo presenta a mayor edad –un promedio de 10 años después-, concurre más tardíamente al hospital, presenta diferencias con respecto a los síntomas y al curso del infarto de miocardio.

Su demora en buscar ayuda fue notificada por Cunningham y colaboradores <sup>(80)</sup>, quienes encontraron que la mujer demora hasta una hora más de promedio que el hombre en solicitarla.

Esto puede resultar crucial si se tiene en cuenta que los fibrinolíticos disminuyen sus índices de reperfusión a medida que el tiempo transcurre, y podría ser una de las explicaciones razonables a la mayor mortalidad de la mujer -al recibirlo más tarde y en menor porcentaje que el hombre- <sup>(81)</sup>.

La angina suele ser el primer síntoma en la mujer mientras que el infarto de miocardio suele serlo en el hombre <sup>(82-84)</sup>.

Se ha destacado que la presentación clínica en la mujer es diferente. Mientras que en el hombre predominan los clásicos síntomas de opresión retroesternal, en la mujer es más común la sintomatología dolorosa en epigastrio y la disnea, confundiendo en muchas ocasiones al médico que suele orientar los primeros minutos de la consulta hacia un padecimiento del tracto digestivo superior.

La mujer es menos admitida en Unidad de Cuidados Intensivos <sup>(70,77)</sup>, recibe menos fibrinolíticos <sup>(58,59,67,77)</sup> y betabloqueantes <sup>(58,61)</sup>, presenta mayor incidencia de insuficiencia cardíaca <sup>(55,56,61,66,67,71,72)</sup>, rotura cardíaca <sup>(61)</sup> y tiene mayor mortalidad intrahospitalaria <sup>(53-76)</sup>.

También presenta una mayor incidencia de infartos de miocardio no transmurales – infartos no Q- <sup>(85)</sup>.

En poblaciones no seleccionadas los **fibrinolíticos** parecerían tener también menor efecto beneficioso <sup>(61)</sup>.

Este hecho también lo hemos observado en nuestra población, en resultados aún no publicados.

Los diferentes estudios multicéntricos realizados con medicación fibrinolítica están constituidos por poblaciones seleccionadas, excluyéndose en muchos casos los pacientes de alto riesgo y las mujeres -por diferentes motivos que ya analizaremos-; y aún así, en todos ellos la mujer tiene más mortalidad

que el hombre que recibe fibrinolíticos, e incluso mayor mortalidad que el hombre que no los recibe y que forma parte del grupo placebo.

Así, en el **ISIS 2** <sup>(86)</sup>, si bien la mujer demostró con el uso de estreptoquinasa una reducción del 15% en la mortalidad con respecto a la mujer que no lo recibió, este porcentaje fue claramente inferior al beneficio obtenido por el hombre, que alcanzó el 28%. Aún más, la tasa de mortalidad femenina fue del 13,3% en el grupo tratamiento, mientras que en el sexo masculino la mortalidad fue del 7,9%.

Lo que resulta más llamativo es que la mortalidad del grupo que **no** recibió tratamiento fue del 10.9%.

Esta situación es similar al **GISSI I** <sup>(87)</sup>, donde la mujer en el grupo tratamiento tuvo una mortalidad del 18,5 %, mientras que el hombre registró tasas del 8,8% y del 10,6% según recibiera, o no, el fibrinolítico en cuestión.

También el **FTT** <sup>(88)</sup>, en su metaanálisis sobre el efecto de los fibrinolíticos en nueve estudios de más de 1.000 pacientes, encontró un beneficio mayor en el hombre que en la mujer en cuanto a la reducción de mortalidad se refiere (19 vs. 12% respectivamente).

Y más aún, mientras que en el grupo tratamiento del sexo femenino se recogía una mortalidad del 14,1%; en el sexo masculino esta mortalidad era del 8,2% en el grupo tratamiento y del 10,1% en el grupo control.

Por lo que resulta claro que, si bien la mujer se beneficia con el tratamiento fibrinolítico, este beneficio no sólo es menor con respecto al del

hombre que recibe este tipo de medicación, sino que también es menor que al del hombre que no la recibe.

En cuanto a la indicación de **betabloqueantes** durante el curso de un infarto agudo de miocardio, también es menor en las mujeres -sin que tampoco esté claro el motivo de esta actitud médica-.

Si bien es cierta la escasez de trabajos que estudian este aspecto, el **ISIS 1** <sup>(89)</sup> y el **MIAMI** <sup>(90)</sup> mostraron un beneficio bastante mayor en la mujer que en el hombre.

Así, el primero de ellos –con atenolol- notificó una reducción de la mortalidad del 31% en la mujer y sólo de un 5% en los hombres; mientras que en el segundo de ellos –con metoprolol- esta reducción fue del 29% y del 7% respectivamente.

En cuanto al **uso de aspirina**, los estudios, también escasos, nos muestran resultados contradictorios.

El **ISIS 2** <sup>(86)</sup> encontró una reducción de mortalidad inferior en la mujer que en el hombre (16,5% vs. 22,6% respectivamente). Situación que ha sido puesta muy en duda en la extensa investigación del **Antiplatelet Trialist Collaboration** <sup>(91)</sup> que, luego de revisar todos los estudios randomizados en la literatura inglesa disponibles hasta Marzo de 1990, encuentra beneficios en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de su edad, sexo, cifras de tensión arterial y diabetes.

## **Procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos durante el infarto de miocardio:**

Ya se mencionó que en las mujeres se indican menos procedimientos de coronariografía, de angioplastia y de revascularización miocárdica, aunque este hecho parece estar revirtiéndose según algunas publicaciones.

No obstante, son múltiples las investigaciones que señalan un sesgo en la indicación de **coronariografía**.

Así, Krumholz y colaboradores <sup>(79)</sup> encuentran que a las mujeres se le indican en menor medida estudios coronariográficos durante un infarto de miocardio, aunque esto pierde significación cuando se ajusta por edad. Debe destacarse que luego de ser estudiadas, se les indicaron, en esta investigación, menos cirugías de revascularización miocárdica.

También Wong y colaboradores <sup>(92)</sup> –sobre un grupo de 1.165 pacientes que presentaron un infarto agudo de miocardio y siguiendo las indicaciones de las **Guías de Actuación del American College of Cardiology y la American Heart Association**- encontraron que en el subgrupo de pacientes con alta indicación para coronariografía y cirugía de revascularización miocárdica, la mujer era significativamente menos enviada a cualquiera de los dos procedimientos a pesar de beneficiarse en la misma medida que el hombre con el empleo de cirugía de revascularización miocárdica.

Gan y colaboradores <sup>(93)</sup>, luego de revisar la base de datos de los beneficiarios del **MEDICARE** en Estados Unidos donde se incluían 138.956 pacientes -de los cuales el 49 % eran mujeres- que habían presentando un infarto agudo de miocardio entre los años 1994 y 1995, observan que la mujer es menos enviada a cateterismo cardíaco que el hombre y que también recibe menos fibrinolíticos. Concluyen con que la mujer recibe tratamiento menos “agresivo” que el hombre durante la fase precoz del infarto de miocardio; matizando que, sin embargo, las diferencias son pequeñas y que no tienen – aparentemente- efecto en la mortalidad precoz.

En términos generales, puede decirse que la mujer es derivada para cualquiera de estos últimos procedimientos señalados a una edad y severidad clínica mayores <sup>(49)</sup> que el hombre.

Los primeros registros de **angioplastía** coronaria informaban en la mujer de un riesgo mayor del 50% con respecto al hombre, con una mortalidad aumentada diez veces, situación que disminuía a casi la mitad –4,5- cuando se ajustaban las diferencias de edad, la presencia de diabetes, de insuficiencia cardíaca y la enfermedad multivaso <sup>(94)</sup>.

Los primeros reportes de sobrevida precoz luego de cirugía cardíaca encontraron una mortalidad mayor en la mujer con respecto al hombre.

Esta mayor incidencia de mortalidad, tanto en la angioplastía como en la cirugía de revascularización miocárdica, se atribuyó al menor tamaño de las arterias coronarias en la mujer, lo que disminuiría las posibilidades de

revascularización completa en las mismas <sup>(49,95)</sup> ; y también a su mayor edad y a la incidencia superior de angina grave e insuficiencia cardíaca <sup>(96)</sup>.

El registro del **CASS** <sup>(97)</sup> -en un seguimiento de 15 años y basándose en 6.018 hombres y 1.095 mujeres- encontró, en cuanto a sobrevida, similares beneficios en ambos sexos.

La cardióloga Coma Canela <sup>(98)</sup>, en nuestro país, luego de analizar las diferencias entre ambos sexos, explicita que no es raro que se obtengan diferentes resultados, dado que el tratamiento que se le ofrece al sexo femenino se basa en investigaciones realizadas en los hombres.

En definitiva, parece claro que la enfermedad coronaria tiene unas características generales similares en ambos sexos, pero diferencias importantes en la prevalencia de los factores de riesgo, donde la mujer presenta mayor incidencia de diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, menor consumo de tabaco y mayor obesidad.

Estos factores, junto a la mayor edad en que presenta la enfermedad, diferencias en su anatomía y fisiología cardíaca, el menor valor de las pruebas diagnósticas no invasivas, la menor indicación de medicamentos de probada eficacia y la, todavía en discusión, menor indicación de procedimientos diagnósticos invasivos, hacen que presente una clínica y unas consecuencias diferentes a las del hombre a la hora de presentar un infarto de miocardio, que padece con mayor gravedad y que se traduce en una mayor mortalidad.

Sumarse al grupo de los investigadores que estudian si el sexo es un factor independiente de mortalidad en la fase aguda de un infarto de miocardio, constituye el motivo de esta tesis doctoral.

## **HIPÓTESIS**

El sexo femenino es una variable independiente de riesgo de mortalidad durante la fase precoz de un infarto agudo de miocardio.

## **OBJETIVO**

Estudiar la mortalidad del infarto agudo de miocardio durante su fase precoz en ambos sexos, sus diferencias y sus causas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Octubre de 1992 y Junio de 1999 se recogieron los datos de todos los pacientes ingresados en forma consecutiva en el Hospital Comarcal de Don Benito-Villanueva y su Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio.

El diagnóstico de **infarto agudo de miocardio** se realizó cuando estuvieron presentes dos de los tres criterios siguientes:

- Dolor de pecho opresivo retroesternal, irradiado o no, a brazos y/o mandíbula, mayor de 20 minutos de duración.
- Aparición de nuevas ondas Q de duración mayor a 40 milisegundos en dos derivaciones contiguas.
- Elevación de más del 50% del valor normal de las enzimas CK, TGO y LDH y elevación de la isoenzima MB por encima de 10 Unidades.

El análisis de los valores de CK total, LDH y TGO se realizó por métodos enzimáticos en un sistema de química clínica DIMENSIÓN AR (DADE-Behring).

La determinación de CKMB masa se realizó por un enzimoimmunoensayo fluorogénico en un analizador OPUS PLUS (DADE-Behring) a partir de muestras de suero.

Se recogieron como datos de cada paciente su edad y su sexo.

Se consideraron **factores de riesgo**: el tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la presencia de diabetes. Los mismos se definieron usando los criterios empleados en el estudio **PRIAMHO** <sup>(99)</sup>.

Como antecedentes de enfermedad cardíaca se consideró la presencia de infarto previo y/o, angina de pecho y/o insuficiencia cardíaca.

Se consideró **fumador** a todo individuo que consumiera cigarrillos diariamente en el último año y como ex-fumador a toda persona que hubiera abandonado el hábito en los últimos 12 meses.

Se consideró **hipertenso** a todo individuo que aportara este diagnóstico hecho por un médico con anterioridad al infarto de miocardio independientemente de que recibiera o no medicación antihipertensiva.

Igual criterio se siguió para diagnosticar **hipercolesterolemia**.

Se diagnosticó **diabetes** cuando el paciente aportó el antecedente y cuando estando ingresado requirió el uso de insulina.

El diagnóstico de **infarto antiguo** se realizó siempre y cuando el paciente aportara historia de ingreso hospitalario por tal causa o que refiriera haber padecido un infarto y su ECG mostrara la presencia de ondas Q patológicas en dos o más derivaciones contiguas.

La **angina de pecho** fue diagnosticada cuando el paciente refirió dolor opresivo retroesternal, irradiado o no, a mandíbula, hombros o brazos que aparecía frente a esfuerzo, emociones, frío y/o coito y que desaparecía con el reposo y/o la administración de nitritos sublinguales. También se consideraron dentro de este grupo a los pacientes que hasta el infarto estuvieron asintomáticos bajo tratamiento médico específico con diagnóstico realizado por facultativo de cardiopatía isquémica (betabloqueantes, aspirina, nitritos, antagonistas cálcicos).

Para el diagnóstico de **insuficiencia cardíaca** se tuvo en cuenta la presencia de disnea según los criterios clásicos de la New York Heart Association<sup>(100)</sup>.

El infarto agudo de miocardio fue considerado de tipo **transmural** cuando presentó ondas Q en dos o más derivaciones contiguas y como **no transmural** cuando la onda Q estuvo ausente, pero existió cuadro clínico de dolor junto a la evolución enzimática característica de esta patología. El primer caso fue considerado como **Infarto Q** y el segundo como **Infarto No Q**.

La localización electrocardiográfica del infarto de miocardio se consideró como de **cara anterior** cuando la onda Q apareció en al menos dos derivaciones contiguas de V1 a V6, y/o D I y aVL. La **localización inferior** fue diagnosticada cuando la onda Q se registró en las derivaciones D II, D III y aVF, también cuando a los cambios referidos en estas derivaciones se le sumó

el registro de onda Q en V6, V7 y V8 y/o cuando presentó crecimiento de onda R en precordiales derechas.

Los infartos agudos de miocardio que no presentaron onda Q - denominados por algunos investigadores como indeterminados- se agruparon bajo la denominación ya referida de No Q.

Para la categorización de **insuficiencia cardíaca** durante el infarto agudo de miocardio se utilizó la clasificación de Killip y Kimball <sup>(101)</sup> que considera como del **Grupo I** a aquellos pacientes sin evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca, del **Grupo II** a los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca ligera determinada por la presencia de tercer ruido y/o rales subcrepitantes, del **Grupo III** a los que padecen insuficiencia cardíaca moderada diagnosticada por el desarrollo de edema agudo de pulmón y del **Grupo IV** a los que sufren insuficiencia cardíaca severa o shock cardiogénico.

Como **arritmias cardíacas** fueron consideradas todas las alteraciones del ritmo cardíaco que fueran registradas objetivamente –esto es, que mediara un registro electrocardiográfico-. Para el análisis ulterior se incluyeron solamente las consideradas como severas, éstas fueron: la fibrilación auricular, el bloqueo aurículoventricular completo, la taquicardia ventricular, la fibrilación ventricular y la disociación electromecánica.

Se diagnosticó **angina postinfarto precoz** cuando el paciente presentó nuevo episodio anginoso 24 horas después del ingreso hospitalario y hasta su alta del mismo.

El diagnóstico de **pericarditis epistenocárdica** se realizó ante la presencia de fiebre y/o dolor torácico atípico, requiriéndose siempre la existencia de roce pericárdico.

Para el diagnóstico de **rotura cardíaca externa** se requirió la presencia de cuadro de dolor torácico brusco junto al inicio de una disociación electromecánica o, cuando fue posible, de un ecocardiograma bidimensional que la evidenciara.

Para el diagnóstico tanto de **insuficiencia mitral** como de comunicación interventricular se requirió la aparición de nuevo soplo cardíaco y la constatación ecocardiográfica oportuna.

Los procedimientos diagnósticos o terapéuticos considerados fueron la indicación de fibrinólisis –sólo en el infarto Q-, la colocación de marcapaso transitorio, la asistencia ventilatoria mecánica, la coronariografía, la angioplastia transluminal coronaria y la revascularización miocárdica. Estos tres últimos procedimientos requirieron siempre la derivación a nuestro centro de referencia el Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

Por último, se recogieron los datos de **mortalidad** hospitalaria global y por décadas de todos los pacientes.

Se consideró grupo **retrospectivo** al ingresado en Octubre de 1992 y hasta Marzo de 1998; y **prospectivo** a los pacientes ingresados desde esta última fecha hasta Junio de 1999.

En el grupo **prospectivo** se recogieron todos los datos expresados anteriormente, más el tiempo de demora de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos desde el momento en que los pacientes comenzaron con el síntoma de dolor de pecho, más el uso de la medicación que ha demostrado disminuir la mortalidad en el infarto agudo de miocardio -aspirina, betabloqueantes, IECA-, además de los fibrinolíticos.

La población total se dividió en dos grupos según sexo, comparándose edades, incidencia y tipo de factores de riesgo, tipo de infarto de miocardio -Q y No Q-, localización electrocardiográfica del mismo, indicación de fibrinolíticos, incidencia de insuficiencia cardíaca -índice de Killip-, arritmias cardíacas, angina post-infarto precoz, pericarditis epistenocárdica, rotura cardíaca externa o interna -insuficiencia mitral o comunicación interventricular- y procedimientos diagnósticos o terapéuticos: colocación de marcapaso transitorio, coronariografía, cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia transluminal coronaria- para, finalmente, comparar la mortalidad global en ambos grupos.

También se realizaron subanálisis, separando aquellos factores que pudieran ser considerados como de confusión y cuya inclusión en el modelo de análisis de regresión logística pudiera diluir o afectar de alguna forma el objetivo principal del estudio.

De esta manera se separaron los pacientes según presentaran infarto transmural -infarto Q- o infarto no transmural -infarto no Q-, para luego ir

agregando progresivamente si entre sus antecedentes presentaban angina de pecho, infarto previo y/o insuficiencia cardíaca previa para, por último, analizar los pacientes de 80 años o menos.

Para su análisis ulterior se utilizaron dos modelos distintos: el primero para comparar todos los pacientes sin insuficiencia cardíaca (Killip I) con aquellos que la presentaban (Killip 2-3-4), y el segundo para comparar los grupos I-II con los más severos III-IV.

### **Características geográficas del área sanitaria y del Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva:**

Este área se encuentra situada en la provincia de Badajoz, y ocupa una superficie de 7000 kilómetros cuadrados con una población de 142.322 personas censadas.

La mayor densidad se encuentra en las dos poblaciones que dan nombre al área sanitaria y distan 5 kilómetros una de otra.

El Hospital se encuentra en posición equidistante de ambas ciudades y cuenta con 320 camas en las que se incluyen 8 de cuidados intensivos.

### **Diseño del estudio:**

Estudio observacional retrospectivo y prospectivo.

### **Análisis estadístico:**

Las variables categóricas se describen en porcentajes y las continuas con las medias  $\pm$ DE.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la Chi cuadrado y las continuas con la prueba de la t de Student cuando los campos siguieron una distribución normal; y la de la U de Mann-Whitney en caso contrario.

Se empleó la Odds Ratio con los límites de confianza de Cornfield o límites exactos cuando fue preciso, como medida de asociación entre mortalidad y el resto de las variables.

Luego de individualizadas aquellas variables que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, se incluyeron en diferentes modelos de regresión logística multivariable, tomando como variable dependiente la mortalidad y como variables independientes o explicativas el resto de ellas.

En el caso de variables cualitativas se recurrió a la creación de variables dummy o ficticias a fin de que todas las posibilidades quedaran debidamente representadas en el modelo estadístico.

Con el método de regresión logística se recurre a cuatro pruebas de confrontación de hipótesis nula e hipótesis alternativa para determinar la bondad del modelo: el logaritmo de verosimilitud ( $-2 \log$  likelihood) y el estadístico  $Z^2$  (Goodness of Fit) que contrastan, como hipótesis nula, que el

modelo es perfecto; y, como hipótesis alternativa, que el modelo no es significativo.

A la inversa, el chi cuadrado (model chi square- evaluación de la razón de verosimilitud) y el improvement, validan el modelo cuando la hipótesis alternativa es significativa.

Luego, para saber si las variables introducidas en el análisis eran o no válidas, se usó el test de Wald.

Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

Los intervalos de confianza (IC) se expresan siempre al 95%.

Se construyeron varios modelos para el análisis de los resultados.

En el **Modelo 1** -constituido por la totalidad de los pacientes- se incluyeron para su análisis los factores de confusión que resultaron con diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

En el **modelo 1 a** se excluyeron los pacientes mayores de 80 años.

En el **modelo 1b** en la población total, se incluyó la insuficiencia cardíaca como variable explicativa o independiente.

En el **modelo 2** sólo se incluyeron los pacientes con **infarto Q**, con sus factores de confusión más el uso de fibrinolíticos.

En el **modelo 2 a** se excluyó a los pacientes mayores de 80 años.

En el **modelo 2b**, sobre la población total de infartos Q, se incluyó la insuficiencia cardíaca como variable explicativa.

En el **modelo 3** sólo se incluyó a los pacientes con **infartos No Q**, con sus factores de confusión.

En el **modelo 3 a** se excluyó a los pacientes mayores de 80 años.

El **modelo 3b**, sobre la población total de infartos no Q, se incluyó la insuficiencia cardíaca como variable explicativa.

Siempre la variable dependiente o explicada fue la mortalidad; y las variables independientes o explicativas aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado.

En todos los casos se realizaron sub-análisis, separando aquellos factores que pudieran ser considerados como de confusión y cuya inclusión en el modelo de análisis de regresión logística pudiera diluir o afectar de alguna forma el objetivo principal del estudio.

La insuficiencia cardíaca fue introducida en el modelo de regresión logística como variable explicativa o independiente de dos diferentes maneras:

La primera, siguiendo los criterios adoptados en grupos españoles de referencia <sup>(99)</sup> que incluyen en un mismo grupo los Killip I-II y en otro grupo los III-IV de la misma clasificación.

La segunda, que también considera dos grupos, pero de forma distinta, en el primero incluye al Killip I y en el segundo la sumatoria de los II-III y IV.

Los datos, grabados en Dbase Plus, se analizaron con los programas EPI-INFO versión 5.1 y SPSS versión 6.0.

## RESULTADOS

Desde el mes de Octubre de 1992 hasta el mes de Junio de 1999 ingresaron en el Hospital Comarcal y su Unidad de Cuidados Intensivos 1.018 pacientes consecutivos con el diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio.

De esta población 265 pacientes (26%) pertenecían al sexo femenino y 753 pacientes (74%) al masculino.

La edad promedio del grupo femenino fue de  $69,6 \pm 7.4$  años y la del grupo masculino de  $63,7 \pm 11$  años, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

La distribución de los **factores de riesgo** fue la siguiente:

La **hipertensión arterial** estuvo presente en 162 mujeres (61,1%) y en 311 hombres (41,3%)  $p < 0,0001$ .

El **tabaquismo** en 6 mujeres (2,3 %) y en 341 hombres (45,3%)  $p < 0,0001$ , mientras que resultaron ex-fumadores sólo 1 mujer (0,4%) y 200 hombres (26,6%)  $p < 0,0001$ .

La **hipercolesterolemia** se constató en 97 mujeres (36,6%) y en 202 hombres (26,8%)  $p < 0,002$ .

La **diabetes** se diagnosticó en 122 mujeres (46%) y 149 hombres (19,8%)  $p < 0,0001$ .

De estos pacientes, recibían antidiabéticos orales 69 mujeres (56,6%) y 117 hombres (78,5%)  $p < 0,0001$  y se encontraban bajo tratamiento insulínico 53 mujeres (43,4 %) y 32 hombres (21,5 %)  $p < 0,0001$ .

En cuanto a los antecedentes de **enfermedad cardíaca** encontramos con:

**Infarto de miocardio previo:** 18 mujeres (6,8%) y 98 hombres (13%)  $p < 0,006$ .

**Insuficiencia cardíaca:** 17 mujeres (6,4%) y 23 hombres (3%)  $p < 0,015$ .

**Angina de pecho previa:** 84 mujeres (31,7%) y 203 hombres (27%)  $p$  NS.

En cuanto a la **extensión del infarto agudo de miocardio** encontramos que presentaron **infarto con onda Q** 197 mujeres (74,3%) y 619 hombres (82,2%) e **infarto sin onda Q** 68 mujeres (25,7%) y 134 hombres (17,8%)  $p < 0,005$ .

Cuando se estudió la **localización electrocardiográfica** del mismo, encontramos que afectó la **cara anterior** en 105 mujeres (39,6%) y 254 hombres (33,7%)  $p$  NS; mientras que el compromiso de **cara inferior** se diagnosticó en 92 mujeres (34,7%) y 365 hombres (48,5%)  $p < 0,0001$ .

El **empleo de fibrinolíticos** (sólo en pacientes con infarto con onda Q) se realizó en 68 mujeres (35%) y 300 hombres (48%)  $p < 0,0006$ .

Sólo se registraron 2 accidentes hemorrágicos cerebrovasculares y ambos fueron en el sexo masculino.

La **evolución del infarto agudo de miocardio** difirió en cada sexo.

Encontramos que no presentaron ninguna evidencia de **insuficiencia cardíaca** (Killip I) 136 mujeres (51,4%) y 536 hombres (71,2 %)  $p < 0,0001$ ; mientras que en situación de **insuficiencia cardíaca ligera** (Killip II) se encontraron 69 mujeres (26%) y 125 hombres (16,6%)  $p < 0,0007$ ; en **edema agudo de pulmón** (Killip III) 26 mujeres (9,8%) y 51 hombres (6,8%)  $p$  NS; y, por último, en **shock cardiogénico** (Killip IV) 34 mujeres (12,8%) y 41 hombres (5,4 %)  $p < 0,0001$ .

Las **arritmias cardíacas severas** se registraron en 118 mujeres (44,5%) y 316 hombres (42%)  $p$  NS.

La **fibrilación auricular** fue la arritmia más frecuente, estando presente en 24 mujeres (9%) y 64 hombres (8,5%)  $p$  NS.

La **fibrilación ventricular** se registró en 22 mujeres (8,3%) y 57 hombres (6,7%)  $p$  NS.

La **taquicardia ventricular** en 7 mujeres (2,6%) y en 26 hombres (3,4%)  $p$  NS.

La **disociación electromecánica** en 7 mujeres (2,6%) y 10 hombres (0,13%)  $p$  NS.

El **bloqueo aurículo ventricular completo** en 10 mujeres (0,37%) y 22 hombres (2,9%)  $p$  NS.

Presentaron **angina posinfarto agudo de miocardio** 27 mujeres (10,2%) y 66 hombres (8,8%) p NS.

Se diagnosticó **reinfarto de miocardio** en el período precoz en 2 mujeres (0,8%) y en 2 hombres (0,3%) p NS.

Se observó **rotura cardíaca externa** en 6 mujeres (2,3%) y en 6 hombres (0,8%) p < 0,05.

La **comunicación interventricular** fue detectada en 2 mujeres (0,8%) y 1 hombre (0,1%) p NS.

Fue diagnosticada **insuficiencia mitral** en 2 mujeres (0,8%), no registrándose ningún caso en el grupo masculino.

Dentro de los **procedimientos invasivos** se indicó:

**Colocación de marcapaso transitorio endocavitario** en 11 mujeres (4,2%) y en 24 hombres (3,2%) p NS.

Fueron subsidiarios de **asistencia ventilatoria mecánica** 35 mujeres (13,2 %) y 66 hombres (8,8%) p < 0,03.

Se derivaron a **cateterismo cardíaco** 11 mujeres (4,2%) y 45 hombres (6%) p NS.

Se realizó **angioplastia transluminal coronaria** en su etapa precoz, en 1 mujer (0,4%) y en 9 hombres (1,2%) p NS.

Se llevó a cabo **cirugía de revascularización miocárdica** en 2 mujeres (0,8%) y 5 hombres (0,7%) p NS.

Finalmente, **fallecieron** 36 mujeres (13,6%) y 59 hombres (7,8%) p < 0,005.

La **mortalidad** agrupada por décadas y sexos mostró:

En la década **20-29 años** la presencia de sólo un hombre.

En la década **30-39 años** 17 hombres.

En ambas décadas no se registró mortalidad.

Entre los **40-49 años** hubo 5 mujeres, todas sobrevivientes, y 82 hombres, con 3 muertes (3,6%) p NS.

Entre los **50-59 años** hubo 18 mujeres con 1 fallecimiento (5,5%) y 130 hombres con 7 muertes (5,4%) p NS.

Entre los **60-69 años** hubo 91 mujeres con 13 fallecimientos (14,3%) y 271 hombres con 15 muertes (5,5%) p < 0,006.

Entre los **70-79 años** hubo 134 mujeres con 20 fallecimientos (14,9%) y 220 hombres con 28 muertes (12,7%) p NS.

Entre los **80-89 años** hubo 17 mujeres con 2 fallecimientos (11,7%) y 32 hombres con 6 muertes (18,7 %) p NS.

En el subgrupo prospectivo constituido por 238 pacientes, 72 mujeres (30,3%) y 166 hombres (69,7%), el **tiempo de demora de atención** desde el

comienzo de los síntomas hasta su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos fue en el sexo femenino de  $608 \pm 577$  minutos y en el masculino de  $453 \pm 490$  minutos  $p < 0,001$ .

En cuanto a la **indicación de medicación** en la mujer y en el hombre se registró el uso de **aspirina** en 65 mujeres (90,3%) y 157 hombres (94,6 %) p NS; de **betabloqueantes**, en 18 mujeres (25%) y en 73 hombres (44%) p  $< 0,005$  y de **IECA**, en 37 mujeres (51,4%) y 81 hombres (48,8%) p NS.

### **En resumen:**

Las mujeres constituyeron el 26 % de la población total y su edad media superó en 6 años y 2 meses la de los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Asimismo, las mujeres fueron significativamente más hipertensas, hipercolesterolémicas, diabéticas y dependientes de insulina. También fueron significativamente menos fumadoras que los hombres.

En cuanto a sus antecedentes cardíacos, las mujeres presentaron menor incidencia de infarto de miocardio previo, pero mayor incidencia de insuficiencia cardíaca.

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de angina de pecho previa.

El tiempo de demora en la atención fue significativamente mayor en la mujer.

Las mujeres presentaron una menor incidencia de infartos de miocardio de cara inferior, pero una incidencia mayor de infartos sin onda Q.

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la localización electrocardiográfica de cara anterior.

La utilización de fibrinolíticos fue significativamente menor en el sexo femenino, sin registrarse accidentes hemorrágicos cerebrovasculares con el empleo de esta terapéutica; a diferencia de los hombres, que registraron dos episodios hemorrágicos cerebrales.

El uso de betabloqueantes fue significativamente menor en la mujer.

El resto de la medicación no registró –en su uso- diferencias estadísticamente significativas.

Las mujeres presentaron una incidencia significativamente mayor de insuficiencia cardíaca de acuerdo al índice de Killip.

No se registraron diferencias en la presentación de arritmias, angina post infarto agudo de miocardio, reinfarto precoz e insuficiencia mitral.

Se registró en el sexo femenino una frecuencia más alta de rotura cardíaca externa con significación estadística.

En cuanto a las indicaciones de marcapaso transitorio, cateterismo cardíaco, angioplastía transluminal coronaria y cirugía de revascularización

miocárdica, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en su utilización en la fase precoz del infarto agudo de miocardio.

Hubo sí, una mayor indicación de asistencia ventilatoria mecánica en la mujer.

Por último, la mortalidad resultó mayor en las mujeres con alta significación estadística.

Se obtuvieron como variables con significación estadística en el análisis univariado: la edad, el sexo el infarto de miocardio previo, la insuficiencia cardíaca previa, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la presencia de onda Q, el grado de severidad de insuficiencia cardíaca, el empleo de fibrinolíticos y la rotura cardíaca.

Luego se realizó el análisis de regresión logística del grupo total de pacientes, colocando como variable dependiente la mortalidad y el resto como posibles variables independientes.

- En el **modelo 1** se observaron como factores independientes de mortalidad, la **edad**, OR 1,05 (IC 1,03-1,08) y el **infarto con onda Q**, OR 1,86 (IC 1,52-2,21). El **sexo femenino** presentó una OR de 1,51 (IC 0,92-2,10).
- En el **modelo 1a** -igual al anterior, con la exclusión de los 49 pacientes mayores de 80 años- se observó que las variables independientes de

mortalidad eran la **edad**, OR 1,05 (IC 1,02-1,08); el **infarto con onda Q**, OR 1,81 (IC 1,45-2,16) y el **sexo femenino**, OR 1,62 (IC 1,14 – 2,1).

- En el **modelo 1 b**, que incluyó la totalidad de la población, se introdujo la insuficiencia cardíaca; obteniéndose como factores independientes de mortalidad, la **edad** OR 1,05 (IC 1,01-1,08), la **diabetes** OR 2,09 (IC 1,46-2,71), la **hipertensión arterial** OR 1,87 (IC 1,29-2,44), el **infarto con onda Q** OR 1,61 (IC 1,20-2,01) y el grado de **insuficiencia cardíaca** (Killip I-II vs. III-IV) OR 43,42 (IC 42,8-44). El **sexo femenino** perdió significación estadística con un OR 1,06 (IC 0,36-1,77).

Cuando al modelo se le cambió el grado de insuficiencia cardíaca comparando el índice de Killip I versus la suma de los índices II-III y IV, se mantuvo la significación estadística de esta variable en menor grado, OR 8,78 (IC 8,23-9,32), saliendo del modelo la diabetes. El **sexo femenino** presentó un OR de 1,19 (IC 0,60-1,79)

- En el **modelo 2**, que incluye 816 pacientes con infarto Q, se observaron como factores independientes de mortalidad la **edad**, OR 1,05 (IC 1,03-1,08); la **hipertensión arterial**, OR 1,77 (IC 1,29-2,24); y el **sexo femenino**, OR 1,96 (IC 1,47-2,45).

- En el **modelo 2 a**, que excluye a los pacientes mayores de 80 años, se mantuvieron el **sexo femenino**, OR 2,11 (IC 1,6 - 2,62); la **edad**, OR 1,06 (IC 1,03-1,09); y la **hipertensión arterial**, OR 1,64 (IC 1,14-2,13).
- En el **modelo 2b**, que incluyó a todos los infartos con onda Q, se introdujo la insuficiencia cardíaca, obteniéndose como factores independientes de mortalidad, la **edad**, OR 1,05 (IC 1,02-1,09); la **diabetes**, OR 2,28 (IC 1,6-2,96); la **hipertensión arterial**, OR 1,83 (IC 1,23-2,43); y el **grado de insuficiencia cardíaca** (Killip I-II versus III-IV), OR 46,9 (IC 46,4-47,6). El **sexo femenino** presentó una OR de 1,10 (IC 0,30-1,89).

Cuando se cambió el grado de insuficiencia cardíaca, comparando el grado I del índice de Killip versus la suma de II-III y IV, el OR de esta variable disminuyó a 8,74 (IC 8,17-9,3), perdiendo la diabetes la significación estadística. El **sexo femenino** presentó una OR de 1,42 (IC 0,76-2,08).

- En el **modelo 3**, que incluye los 212 infartos no Q, se observaron como variables independientes de mortalidad, el **sexo femenino**, OR 1,6 (IC 1,14-2,06); la **edad**, OR 1,05 (IC 1,03 – 1,08); y la **hipertensión arterial**, OR 1,67 (IC 1,22-2,11).

- En el **modelo 3a** -que excluye a los pacientes mayores de 80 años-, sólo se mantenía como factor independiente de mortalidad, la **edad**, OR 1,06 (IC 1,03–1,08). El **sexo femenino** presentó una OR de 1,58 (IC 0,96-2,20).
- En el **modelo 3b**, que incluyó a todos los pacientes con infartos no Q, se introdujo la variable insuficiencia cardíaca, observándose que resultaban factores independientes de mortalidad la **edad** OR 1,05 (IC 1,01–1,08); la **hipertensión arterial**, OR 1,93 (IC 1,36-2,49); la **diabetes**, OR 2,34 (IC 1,72-2,95); y el **grado de insuficiencia cardíaca**, (Killip I-II versus III-IV) OR 44,7 (IC 44,1-45,2). El **sexo femenino** presentó una OR de 1,11 (IC 0,39-1,82).

Cuando se varió el grado de insuficiencia cardíaca a los grupos I versus la suma de los grupos II-III y IV de la clasificación de Killip, se mantuvo la alta significación estadística de esta variable con respecto a la mortalidad, aunque disminuyó el OR 9,2 (IC 8,6–9,7), perdiendo la significación estadística la diabetes y apareciendo la hipercolesterolemia, OR 1,44 (IC 1,12 –1,75). El **sexo femenino** presentó una OR de 1,17 (IC 0,56-1,78).

La **interacción de sexo femenino con grado de insuficiencia cardíaca** fue altamente significativa OR 27,4 (IC 25,3–29,4).

La **interacción diabetes y grado de insuficiencia cardíaca** fue estadísticamente significativa OR 4.7 (IC 3,9–5,4).

## DISCUSIÓN

Resulta consistente con los hallazgos de gran cantidad de investigadores el resultado obtenido en nuestra población acerca de la mayor mortalidad del sexo femenino y su alta significación estadística en el análisis univariado durante la etapa precoz de un infarto agudo de miocardio <sup>(53-76)</sup>.

Las diferencias y divergencias se presentan cuando se busca, al profundizar la investigación, la independencia del sexo como factor pronóstico en la determinación de esa mortalidad <sup>(54,64,70,71,75-77,83)</sup>.

Los resultados obtenidos nos muestran que el sexo es una variable independiente de mortalidad durante la etapa precoz de un infarto agudo de miocardio de acuerdo al grupo sobre el que se realice la investigación y las variables que se ajusten en el modelo de regresión logística.

Así, es una variable independiente en:

- La población total cuando se ajustan los factores de confusión y se limita a la población menor de 80 años.
- Cuando se analizan los infartos con onda Q independientemente de la edad (y aumenta la significación al excluir los mayores de 80).
- En los infartos no Q sin exclusiones por edad.

Deja de serlo en todos los casos si se introduce en el modelo la insuficiencia cardíaca de cualquier grado.

Esta afirmación nos está mostrando lo que constituye el meollo de la discusión en la literatura mundial, acerca de qué pacientes deben incluirse en una investigación acerca del problema del sexo como factor independiente de mortalidad en el infarto agudo de miocardio y qué factores deben ajustarse en el modelo estadístico.

Sin duda las diferencias metodológicas plantean escollos muchas veces insalvables, por eso es necesario comenzar la discusión con el análisis individual y comparativo de los estudios disponibles en la literatura.

Los aspectos de mayor interés están constituidos por:

- La representatividad de las poblaciones que constituyen cada investigación y la comparabilidad de las mismas -en particular en los diferentes ámbitos regionales, nacionales e internacionales-.
- El tipo de diseño de los estudios.
- Los criterios de inclusión de pacientes en los mismos.
- Los modelos estadísticos que se emplean para analizar la información.
- La definición de los factores de confusión que deben incluirse.
- La inclusión de los mecanismos de muerte en el modelo de análisis final.

En los últimos años se han publicado una serie de estudios españoles sobre el infarto agudo de miocardio de gran valor epidemiológico.

Entre ellos se destacan registros multicéntricos como el **RESCATE** <sup>(55)</sup>, **RICVAL** <sup>(61)</sup>, el **PRIAMHO** <sup>(99)</sup>, el **REGICOR** <sup>(102)</sup>, el **PREVESE** <sup>(103)</sup>, el **MONICA** –en su vertiente catalana- <sup>(104)</sup> y el **PRIMVAC** <sup>(105)</sup>.

Existen también otros estudios, no menos importantes, de nuestro país y del entorno mediterráneo <sup>(53,54, 56-58,59,60, 133)</sup>.

Todos ellos permiten realizar con solvencia una comparación en cuanto al perfil de los pacientes en diferentes zonas de España, el entorno mediterráneo y la región extremeña que nos ocupa.

#### **a.- Edad:**

Las edades reportadas en el sexo femenino varían desde 64,5 a 71,9  $\pm$ 9, encontrándose nuestra población dentro de estos límites (69,6 $\pm$  7,4); mientras que la población masculina figura en estos registros con edades que oscilan entre 57,5 a 63,3  $\pm$  11,6. También aquí la edad de los hombres de nuestra muestra es similar (63,7  $\pm$  11) <sup>(53, 55-58, 61, 99, 102, 103, 105, 133)</sup>.

#### **b.- Factores de riesgo:**

La **hipertensión arterial** ha sido reportada en estos registros en porcentajes que oscilan entre 50 % y 69,8 % en el sexo femenino y 26,5 % a 49,3% en el masculino, siendo la prevalencia de esta enfermedad similar en ambos sexos: 61,1% y 41,3 % respectivamente <sup>(53-61, 99, 103)</sup>.

El **tabaquismo** es característicamente un hábito tóxico que fue casi exclusivo del hombre hasta décadas pasadas, situación que se está revirtiendo en los últimos 20 años, donde está aumentando en forma importante en la mujer, mientras desciende en el hombre. Las series referidas recogen, pues, las costumbres de las mujeres que han padecido un infarto que pertenecen a una época social con características diferentes de la actual.

En las series comentadas encontramos que la frecuencia del uso de tabaco oscila entre el 4 % y el 19,5 % en las mujeres y 35,7% a 58,5 % en los hombres.

Las mujeres que forman parte de este estudio fueron algo menos fumadoras (2,3%), pero no los hombres (45,3%) <sup>(54, 55, 57-61, 99, 103)</sup>.

La **diabetes** está presente en los pacientes que sufren un IAM en porcentajes que varían desde el 24,5% al 52,9% en las mujeres y de 10,5 % a 23,3% en los hombres. En nuestra área geográfica los porcentajes no difieren en el sexo femenino (46%) con respecto a las poblaciones españolas e italianas pero sí con las israelíes, más parecidas a las anglosajonas con el 18%, que a las poblaciones mediterráneas. Los hombres no presentan diferencias en su incidencia con las poblaciones mencionadas (19,8%) <sup>(53-61, 99, 103)</sup>.

La **hipercolesterolemia** se ha comunicado con una prevalencia de 20,4% a 35,9% en las mujeres y de 25,3% y 36% en los hombres. También aquí en nuestra población se obtienen resultados comparables aunque ambos sexos ubicados en las cifras límites superior e inferior respectivamente (mujeres 36,6% y hombres 26,8%) <sup>(54, 58, 59, 61, 99, 103)</sup>.

### **c.- Los antecedentes clínicos de enfermedad isquémica cardíaca:**

La incidencia de **Infarto previo** ha sido reportada en porcentajes que oscilan entre el 10% y el 24 % en las mujeres y del 10% al 34,9 % en los hombres. Aquí se debe destacar una incidencia bastante menor en nuestra población femenina (6,8%), pero no en la masculina (13%) teniendo siempre en cuenta, la amplitud de los porcentajes ofrecidos <sup>(53, 55, 57, 58, 60, 61, 99)</sup>.

La incidencia de **Insuficiencia cardíaca previa**, es un dato que falta casi constantemente, como antecedente previo, en los registros sobre IAM españoles, salvo en los reporte de Ferriz y colaboradores <sup>(58)</sup> y de Bueno y colaboradores <sup>(54)</sup>, donde no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, a diferencia de nuestra muestra donde la incidencia fue significativamente mayor en el sexo femenino.

En cuanto a la incidencia de **angina de pecho previa** al evento necrótico, se ha reportado en valores que oscilan entre el 18% y el 57% en las mujeres y del 17% al 48,7% en los hombres. Nuestros hallazgos, en el sexo femenino (31,7%) y en el masculino (27%) se sitúan entre los límites amplios de los porcentajes que surgen de esta bibliografía <sup>(54-61, 99, 103)</sup>.

### **d.- Localización y evolución del IAM:**

La localización del infarto que se reporta habitualmente en la literatura es la de cara anterior.

En nuestra población, no hubo diferencias significativas en la incidencia de necrosis anterior, sí la hubo en la localización inferior a favor del sexo masculino.

Este hallazgo es común al de otros reportes en poblaciones similares realizados por numerosos investigadores <sup>(53, 54, 56-61, 66, 106)</sup>. Mientras que en el **RESCATE** <sup>(55)</sup> y en el **SPRINT** <sup>(57)</sup> encuentran significativamente más infartos de cara anterior en el hombre.

En cuanto a la evolución, es similar la incidencia de **insuficiencia cardíaca**, observándose valores del 40% en situación Killip III-IV en las mujeres y del 18,8% de similar clase en los hombres <sup>(53-61, 133)</sup>.

En nuestra población, las mujeres presentaron un deterioro también mayor (48,7%) que los hombres (28,8%). Se observa que nuestras mujeres, al igual que los hombres, tuvieron mayor incidencia de insuficiencia cardíaca moderada y severa.

La mayor y estadísticamente significativa mortalidad que encontramos en el sexo femenino (13,6%) sobre el masculino (7,8%), es algo menor que la publicada en las series mencionadas, pero totalmente comparable en cuanto a las diferencias notorias entre ambos sexos <sup>(53-61, 133)</sup>.

En definitiva, la población que constituye el grupo en estudio es comparable a otras series informadas de diferentes zonas geográficas.

Los datos más salientes en cuanto a diferencias, son los hallazgos de menor incidencia de tabaquismo en el sexo femenino, la ubicación de la

hipercolesterolemia en el límite superior en el sexo femenino y en el límite inferior en el sexo masculino, la menor incidencia de infarto previo en la mujer, su mayor incidencia de insuficiencia cardíaca previa y el mayor grado de insuficiencia cardíaca durante el episodio agudo de necrosis miocárdica.

### **¿Cuál es la situación del infarto agudo de miocardio en el resto del mundo?**

El análisis de la situación en otras regiones geográficas como la Europa anglosajona y Estados Unidos de América y Canadá nos muestra que:

#### **a.- Edad:**

La mujer presenta el infarto agudo de miocardio también a una edad mayor que el hombre, con diferencias estadísticamente significativas, siendo algo mayor en Europa -para la mujer de 75 años de media y de 68 para el hombre-<sup>(71, 72, 73, 106, 107)</sup>, mientras que en Estados Unidos es de 60 a 72 años en el sexo femenino y de 58 a 65 en el masculino<sup>(65-69, 108-111)</sup>.

#### **b.- Factores de riesgo:**

La **hipertensión arterial** en los trabajos europeos sobre infarto agudo de miocardio es inferior en un porcentaje de alrededor del 30% con respecto a nuestra población<sup>(71, 72)</sup>; situación que no se mantiene cuando se compara con las series norteamericanas donde los porcentajes son muy similares<sup>(63,65-69)</sup>.

El **hábito tabáquico** se muestra superior en el sexo masculino y su incidencia es similar en nuestra población a la de otras regiones del mundo. No así en el sexo femenino, donde las poblaciones mediterráneas en general, y la

española en particular, lo presentan en porcentajes muy inferiores <sup>(62, 63, 65, 66, 69,71-73)</sup>.

La **diabetes** es mucho más prevalente en la población femenina mediterránea que ha sufrido un infarto de miocardio; no así en el sexo masculino donde su incidencia es similar a la informada en los diferentes trabajos consultados <sup>( 62, 63, 65, 66,68, 69, 72, 73, 74, 78, 83)</sup>.

La **hipercolesterolemia**, en los pocos trabajos que se informa, resulta algo superior en la mujer, pero sólo en pocos es estadísticamente significativa con respecto al hombre <sup>(66, 71, 74, 109)</sup>, mientras que en otros estudios no lo es <sup>(65, 67,69)</sup>.

#### **c.- Los antecedentes clínicos de enfermedad isquémica cardíaca:**

Son irregularmente informados en los trabajos europeos y algo más constantemente en los estudios norteamericanos.

La mayoría no encuentra diferencias significativas en la incidencia de **angina de pecho previa** <sup>(63,65,67-69,72,106)</sup>, mientras que resulta estadísticamente significativa en los trabajos de Lee y colaboradores <sup>(62)</sup> y de Robinson y colaboradores <sup>(71)</sup>.

En cuanto a la incidencia de **infarto de miocardio previo**, resultó ser significativa en algunos de ellos para el hombre <sup>(62, 63, 67, 73, 106)</sup>, mientras que no tiene significación estadística en otros <sup>(64-66, 68, 69, 72, 197)</sup>.

Por último, la incidencia de **insuficiencia cardíaca previa**, cuando se hace referencia a ella, es mayor en la mujer <sup>(65, 67-69, 72)</sup>.

#### **d.- Localización y evolución del IAM:**

La localización del infarto de miocardio que se informa rutinariamente, es la de cara anterior y, salvo en dos estudios <sup>(78, 83)</sup> que encuentran más frecuente esta localización en la mujer, los demás no encuentran diferencias estadísticamente significativas <sup>(65,66,68, 71, 73, 74)</sup> con incidencias del 30 al 50 %, es decir, un porcentaje similar al que aquí se comunica.

De las series consultadas que informan sobre la incidencia por sexos de necrosis inferior <sup>(66, 71, 73)</sup>, en ninguna hay diferencias entre los sexos, mientras que en nuestra serie el hombre lo presentó con más frecuencia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La **evolución del infarto** muestra una incidencia de **insuficiencia cardíaca** y **shock cardiogénico** mayor y significativa en todos los estudios de la mujer con respecto al hombre y en porcentajes similares a nuestros hallazgos <sup>(65, 66, 68, 69, 72, 76-78,83)</sup>.

La **mortalidad** bruta no ajustada continúa siendo en la prácticamente totalidad de trabajos consultados mayor y estadísticamente significativa en la mujer con respecto al hombre <sup>(62-74, 76)</sup>. La excepción lo constituye el trabajo de Liao y colaboradores <sup>(110)</sup>.

#### **En conclusión:**

En general se observa que el perfil de la mujer es igual en todas las partes del mundo que se analice, aunque difieran los porcentajes y, como ya hiciera notar

Luepker <sup>(112)</sup> al analizar el estudio **MONICA** <sup>(113)</sup>, independientemente del grupo étnico, su entorno cultural, sus costumbres y comidas, la mujer se mantiene como: de mayor edad que el hombre, más hipertensa, más diabética, menos fumadora, más hipercolesterolémica y con una tendencia a presentar mayor grado de insuficiencia cardíaca previa al infarto.

En el momento de hacer el infarto de miocardio tiene mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, independientemente de la cara del corazón afectada, y una mortalidad bruta no ajustada mayor en su etapa intrahospitalaria.

Por lo tanto, nuestra población es comparable con otras poblaciones, pero fundamentalmente con las de origen mediterráneo.

En cuanto a la **representatividad de la muestra**, se puede decir que nuestra población lo es: porque incluye a todos los pacientes llegados vivos al hospital en forma consecutiva y porque al Hospital recurren todos los pacientes del área sanitaria de Don Benito-Villanueva por ser el único de esta región extremeña.

Por último, el tiempo de observación de casi siete años es prolongado y le da aún más consistencia a los hallazgos.

La primera gran discusión que genera el sexo como factor independiente de mortalidad en el infarto agudo de miocardio es si los trabajos que investigan el tema son de **base poblacional u hospitalaria**.

Los estudios de **base poblacional** tienen la ventaja de evitar sesgos de inclusión al registrar a todos los pacientes con una determinada enfermedad de un área específica. Además, permiten analizar la etapa prehospitolaria del infarto agudo de miocardio donde se conoce que la mortalidad es mayor en el hombre y esto podría compensar la mayor mortalidad femenina en su etapa intrahospitalaria.

Dentro de este grupo de estudios destaca fundamentalmente el **MONICA** de la Organización Mundial de la Salud <sup>(104,113)</sup> y el **REGICOR** <sup>(102)</sup>.

El **MONICA** <sup>(104)</sup>, que constituye un esfuerzo que reconoce pocos precedentes y que recoge información de 38 poblaciones de 21 países en cuatro continentes, tiene como objetivo establecer las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad poblacional y relacionarlas con los cambios en los factores de riesgo cardiovascular a 10 años.

El **REGICOR** <sup>(102)</sup> llevado a cabo en Gerona, registró durante el período 1987/1988 todos los eventos no fatales y fatales ocurridos en los residentes de la región estudiada.

El problema de estos estudios es la falta de disponibilidad de información de los pacientes individuales para su aplicación clínica, además de ser muy caros y de difícil seguimiento en el tiempo.

Es cierto que incluyen a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio, pero no es menos cierto que en el **MONICA** <sup>(113)</sup> el 22 % de las muertes fue clasificada como “insufficient data” y que se asumen como muertes por infarto de miocardio situaciones que podrían deberse a otras causas de muerte

súbita como al tromboembolismo de pulmón, a las arritmias ventriculares no isquémicas -como en el Síndrome de Brugada- o a la disección de un aneurisma de aorta.

Es evidente que es de indudable interés el monto real de muertes por sexos en el infarto agudo de miocardio.

Según el **MONICA** <sup>(113)</sup>, la proporción fue del 51,3% en mujeres (33,6%-68,4%) y del 49,4% en hombres (37,1%-60%), lo que deja una relación mujer/hombre de 1,07. Entre las mujeres el 64% (42%-75%) fueron muertes prehospitalarias, mientras que entre los hombres lo fueron el 70% (58%-80%). Mientras que en el hospital la mortalidad femenina fue de 26,9% y la masculina de 23,8% con una relación mujer/hombre de 1,24.

Otro dato de gran interés de este estudio es la proporción de muertes según la región geográfica afectada. Informándose de una incidencia de mortalidad en la mujer de 15 cada 100.000 en Cataluña, España y de 127 en Glasgow, Escocia; mientras que en el hombre la misma fue de 46 por 100.000 en Pekín, China y de 395 por 100.000 en Finlandia.

De los dos párrafos precedentes se deduce la gran amplitud tanto en mortalidad como porcentual atribuida a cada sexo de acuerdo a la región geográfica que se estudie.

Marrugat y colaboradores <sup>(114)</sup> han hecho notar que la mortalidad en la relación mujer/hombre es mayor en las mujeres en áreas con baja incidencia de eventos cardiovasculares.

Al mismo tiempo se ha cuestionado la validez externa del **MONICA** al limitar la edad de los pacientes incluidos al período de 35-64 años en una enfermedad como la cardiopatía isquémica que afecta mayoritariamente a personas de más de 55 años <sup>(117,118)</sup>.

En relación a ello se ha señalado que otro registro poblacional, como es el **REGICOR**, muestra que la incidencia de infarto de miocardio en poblaciones de 65-74 años es cuatro veces superior en los varones y ocho veces en las mujeres, situación que aumenta a seis y diecisiete veces respectivamente en el período de 75-84 años <sup>(117,118)</sup>.

Los **estudios de base hospitalaria**, como el nuestro, tienen la ventaja de diagnosticar el episodio y sólo ingresar infartos de miocardio.

Al mismo tiempo, y como importante diferencia con los estudios poblacionales, recogen la severidad del mismo, lo que permite estudiar la diferencia entre los sexos y sus reales y objetivas causas de muerte. Tampoco debe olvidarse que también se obtiene el perfil de riesgo del paciente, fundamental a la hora de ajustar los factores de confusión <sup>(75,114)</sup>.

Todo ello permite responder a necesidades asistenciales y a interrogantes clínicos de manera directa.

Se les ha criticado que no siempre incluyen la mortalidad que ocurre en los Servicios de Urgencias, pero se ha señalado que la misma es pequeña; ya que estudios como el **EVICURE** <sup>(115)</sup> o el **GESIR-5** <sup>(116)</sup> diseñados para estudiar este

problema, entre otros no menos importantes, han encontrado cifras de alrededor del 2 %.

Es evidente que sólo mueren en los Servicios de Urgencias los pacientes que llegan en paro cardíaco y no es posible reanimar con las medidas adecuadas, o pacientes muy ancianos en shock cuya situación es tan precaria y de muerte tan inminente que impide su ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo.

Los estudios de **base hospitalaria**, conocidos como **registros**, pueden ser de carácter **retrospectivo o prospectivo**. En ellos se debe tener la seguridad de que la base de datos incluye pacientes consecutivos y que a la hora de ingresar pacientes no falten datos imprescindibles para el estudio que se pretende.

También se incluyen en este grupo los **grandes estudios clínicos de intervención**, ya que luego de terminados se “aprovecha” la población para estudiar objetivos no previstos con anterioridad.

La crítica más clara a estos últimos es que no fueron diseñados para estudiar el fenómeno que luego se pretende y, fundamentalmente, que tienen sesgos de selección muy importantes como suelen ser los criterios inclusión/exclusión. Dentro de éstos destacan las limitaciones por edad, patología previa, tiempo de ingreso, negativa del paciente a firmar el consentimiento, contraindicaciones para recibir el fármaco en estudio, pacientes con enfermedades que se consideren terminales o simplemente no aptas para recibir un tratamiento

en fase de investigación clínica, y las exclusiones que realiza el médico que interviene por criterios propios decididos en el momento de la propia urgencia.

Los estudios de base hospitalaria son numerosos <sup>(53-78, 107, 108, 130, 139)</sup> . Dentro de ellos, el sexo femenino presenta habitualmente mayor mortalidad bruta no ajustada con significación estadística en el análisis univariado, resultando la excepción quien no se ajusta a esta afirmación <sup>(110)</sup> .

Las diferencias se aprecian cuando se analizan la conformación de los diferentes estudios y sus criterios de inclusión. Pero también cuando se realizan ajustes en el modelo estadístico en cuanto a la edad, estados comórbidos, severidad, evolución intrahospitalaria y tratamiento recibido durante el episodio agudo.

El primer aspecto en los registros hospitalarios lo constituye si el ingreso de pacientes ha sido consecutivo o no.

De los estudios clínicos de intervención, sólo el **TRACE** <sup>(106)</sup> ha ingresado pacientes consecutivos. Esta investigación estudió el efecto del ramipril sobre la mortalidad en el infarto agudo de miocardio, ingresando 6.676 pacientes de los cuales 2.170 fueron mujeres. Las mismas fueron cinco años mayores que los hombres (72 vs. 67 años), más diabéticas (14% vs. 9,3%), más hipertensas (28% vs. 20%) y padecieron más insuficiencia cardíaca (60% vs.50%) resultando todo ello estadísticamente significativo.

En este estudio se encuentra que la mortalidad hospitalaria de la mujer es significativamente mayor que la del hombre, con un riesgo relativo de morir de

1,25 (IC 1,01-1,54), aún después de realizados ajustes en factores de riesgo previo, evolución clínica y tratamiento recibido en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Las otras investigaciones que han querido contribuir al estudio del sexo como factor independiente de mortalidad en el infarto de miocardio han sido realizadas con fibrinolíticos como el **GUSTO I** <sup>(63)</sup>, el **TIMI** <sup>(68)</sup>, el **ISIS 3** <sup>(73)</sup>, y el **Estudio Internacional Comparativo entre Alteplase y Estreptoquinasa** de White y colaboradores <sup>(121)</sup>.

En ellos se asume un reclutamiento de pacientes consecutivos, pero esto no es real, dado que sólo han incluido a los pacientes elegibles para tratamiento trombolítico -que constituyen no más del 50 % de los pacientes que padeciendo un infarto agudo de miocardio ingresan a un Hospital-.

En el **GUSTO I** <sup>(63)</sup>, que estudió cuatro regímenes diferentes de fibrinolíticos (estreptoquinasa con heparina subcutánea, estreptoquinasa con heparina endovenosa, estreptoquinasa con alteplasa con heparina endovenosa y alteplasa acelerada con heparina endovenosa) sobre 41.021 pacientes de los cuales 10.315 (25%) fueron mujeres, encontraron que las mismas fueron 7 años mayores con respecto al hombre, más hipertensas (48% vs. 35%), más diabéticas (19% vs. 13%), y con mayores incidencias de insuficiencia cardíaca (22% vs. 14%), reinfarto (5,1% vs. 3,6%) y accidentes cerebrovasculares (2,1% vs.1,2%).

La mortalidad bruta no ajustada fue mayor en la mujer (11,3% vs. 5,5%), con un riesgo relativo de muerte también mayor, luego de ajustada por las diferencias en su edad y comorbilidad de 1,15 (IC 1,0-1,31).

El **TIMI** <sup>(68)</sup> fue un estudio con un fibrinolítico (alteplase) que incluyó 597 mujeres y 2.742 hombres. Las mujeres resultaron algo más de cinco años mayores (62,2 vs. 56,6 años) y presentaron mayor incidencia de insuficiencia cardíaca previa (5,7% vs. 2,1%), de diabetes (19,9% vs. 11,7%) y de hipertensión arterial (51,4% vs. 35,6%).

La mortalidad también fue mayor en la mujer (9% vs. 4%). Cuando esta mortalidad se ajustó a comorbilidad, severidad del infarto y tratamiento recibido, el riesgo relativo fue de 1,54 rozando la significación estadística el intervalo de confianza al 99% (0,98-2,43).

El **ISIS 3** <sup>(73)</sup>, que investigó tres drogas fibrinolíticas (estreptoquinasa, activador tisular del plasminógeno y anistreplase) incluyó 36.080 pacientes, de los cuales 9.600 fueron mujeres, encontrando que las mismas fueron significativamente mayores en edad que el hombre, estratificando la población en cinco subgrupos; resultando también más diabética. No se informa aquí acerca de la incidencia de hipertensión arterial.

El riesgo relativo no ajustado de morir en la mujer con respecto al hombre fue de 1,73 (IC 1,61-1,86). Después de ajustar por edad y comorbilidad, el mismo continuó siendo significativo, pero se redujo a 1,20 (IC 1,11-1,29).

El estudio de White y colaboradores <sup>(121)</sup>, que observó el efecto de dos fibrinolíticos (alteplase y estreptoquinasa), incluyó 8.387 personas de 13 países, de los cuales 1.944 fueron mujeres. También aquí la mujer fue significativamente

mayor que el hombre (62,2 vs. 55,6 años), más diabética (19,9% vs. 11,7%) y más hipertensa (51,4% vs. 35,6%).

La mortalidad precoz también fue mayor en la mujer (12,1% vs. 7,2%), aunque luego del ajuste por edad, severidad del infarto y tratamiento recibido, el riesgo relativo fue de 1,1 (IC de 0,89-1,39).

Resulta claro que frente a un problema en el cual las opiniones divergen, es limitado el aporte de este tipo de trabajos que tienen sesgos de selección muy importantes; y en todo caso podrían establecer si el sexo es un factor independiente de mortalidad en los pacientes que resultan elegibles para un tratamiento trombolítico.

Habría que establecer previamente lo procedente de esta clase de estudio cuando todavía se discute la baja inclusión de las mujeres en este tipo de terapéutica y su utilidad en las mismas <sup>(122-126)</sup>.

En el caso particular del **MILIS** <sup>(65)</sup>, que estudiaba el efecto de la hialuronidasa y el propranolol sobre el tamaño del infarto de miocardio, sobre un total de 9.450 pacientes se randomizaron sólo 985, quedando finalmente 816 pacientes, lo que constituye menos del 10 % de la muestra.

Estos autores encuentran que la mujer es, al presentar un infarto agudo de miocardio, cuatro años mayor, con mayor incidencia de hipertensión (63% vs. 50%), más diabética (28% vs. 15%) y con mayor presencia de insuficiencia cardíaca previa (12% vs. 7%).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 13% en la mujer y del 7 % en el hombre, resultando estadísticamente significativa aún después de realizar ajustes de aquellas diferencias en la edad y la comorbilidad.

En suma, de los grandes estudios clínicos de intervención el único que ingresa una población consecutiva de 27 hospitales daneses es el **TRACE** <sup>(106)</sup>, asumiéndose como representativos de la Europa occidental.

Pero la contribución más cuantiosa es la realizada por los estudios hechos en base a registros hospitalarios <sup>(53-76)</sup>.

Ellos se caracterizan por el ingreso de pacientes consecutivos con el estudio de mortalidad bruta no ajustada y luego ajustada por edad <sup>(53)</sup>, aunque la mayoría ajustan además estados comórbidos, severidad del infarto y tratamiento recibido <sup>(54-59, 66, 67, 73, 75, 83, 128-130)</sup>.

Esto hace que potenciales sesgos derivados de la selección de pacientes no sean importantes en estos estudios <sup>(131)</sup>.

Los registros de base hospitalaria presentan pocas exclusiones y resultan más convenientes para el estudio de la problemática del sexo como determinante de mayor mortalidad en la etapa intrahospitalaria del infarto agudo de miocardio.

El trabajo de Puletti y colaboradores <sup>(53)</sup> constituye ya un clásico de la literatura que incluyó 535 hombres y 106 mujeres ingresados en Unidad Coronaria –si había cama disponible- encontrando que la mujer era de mayor edad

que el hombre (68,9 vs. 57,5) y que también fallecía más (42,45% vs. 16,63%), independientemente de ser diabética o hipertensa.

Aunque no ofrecía el perfil de riesgo de cada sexo, reconociendo como causa más frecuente de muerte la insuficiencia cardíaca en ambos sexos sin diferencias significativas -51,11% en la mujer y 46,07% en el hombre-.

Cuando ajustaba la mortalidad por edad obtenía un riesgo relativo de morir en la mujer de 1,4 (IC 1,05-1,88).

Con esta información, concluía que la mortalidad de la mujer era mayor independientemente de la edad y estados comórbidos como la hipertensión, la diabetes y la severidad de fallo cardíaco durante el episodio agudo de necrosis, entendiendo que este tema requería mayor clarificación.

Cuatro años después, dos investigaciones <sup>(71,76)</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos al ajustar edad y estados comórbidos.

El estudio de Robinson y colaboradores <sup>(71)</sup> ingresó 337 mujeres y 643 hombres con diagnóstico de infarto de miocardio y de angina inestable, lo que dificulta la interpretación de resultados.

La mujer fue algo más de seis años mayor que el hombre (64,42 vs. 58,64), tuvo un perfil de riesgo caracterizado por mayor hipertensión arterial (42,7% vs. 28,5%) y mayor incidencia de hipercolesterolemia (63% vs. 50,1%) todo ello con significación estadística. La mortalidad bruta no ajustada fue mayor en la mujer (12,6% vs.6,6%).

Su análisis multivariado ajustó edad, hipertensión arterial e hipercolesterolemia, perdiendo el sexo significación estadística al hacerlo.

Este trabajo tiene varias limitaciones: la primera es que ingresa dos poblaciones diferentes como son la angina de pecho inestable y el infarto de miocardio, donde la mortalidad es mucho menor en la primera.

En segundo lugar, no toma en cuenta factores de riesgo como la diabetes.

En tercer término, estima el tamaño del infarto a través de la elevación enzimática -y si bien la época de realización lo excusa-, se sabe que este método de evaluación no es fidedigno, dado que los pacientes con reperfusión espontánea tienen elevación precoz y mayor que aquéllos que permanecen con oclusión coronaria, y en ellos la elevación enzimática es índice de disminución y no de aumento de tamaño del mismo.

El trabajo de Dittrich y colaboradores <sup>(76)</sup> es otro de los clásicos que raramente faltan en la cita de los estudiosos de esta problemática del sexo en el infarto de miocardio.

Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en cuatro hospitales terciarios de San Diego y Vancouver que ingresó 538 mujeres y 1.551 hombres.

Las mujeres fueron de mayor edad (69 vs. 62 años) y presentaron mayor incidencia de insuficiencia cardíaca previa (12% vs. 7%), aunque ni la hipertensión ni la diabetes fueron más prevalentes en la mujer que en el hombre.

La mortalidad bruta no ajustada precoz fue del 17,5% en el sexo femenino y del 12,3% en el masculino, con significación estadística. La misma se

perdió cuando se ajustó en el análisis multivariado la edad, la insuficiencia cardíaca previa, el infarto de miocardio previo, la severidad del infarto y la diabetes, con un riesgo relativo de 1,06 (IC 0,85-1,33).

Su conclusión es que, a pesar de las diferencias en su perfil clínico, las diferencias de mortalidad deben entenderse en función de la mayor edad femenina.

Lo más llamativo de este estudio es la falta de diferencias en la incidencia de diabetes entre ambos sexos, cuando es regularmente la regla en los trabajos de la literatura la mayor prevalencia femenina, al igual que la incidencia de hipertensión arterial.

Estas diferencias deben ser tenidas en cuenta al analizar los resultados obtenidos, dado que la hipertensión arterial es descripta como factor independiente de mortalidad en el infarto <sup>(56)</sup> y a la diabetes se le atribuye mucho del fallo diastólico ventricular izquierdo que presenta la mujer y que la conduciría a mayor mortalidad precoz <sup>(114,132)</sup>.

Greenland y colaboradores <sup>(57)</sup>, en representación del estudio israelí **SPRINT**, alegan que los estudios publicados hasta 1990 incluyen un número de mujeres que no supera los 600 en ningún caso; y que esto, junto a posibles sesgos de selección, no ha permitido clarificar el punto acerca del valor pronóstico del sexo en el infarto agudo de miocardio.

Así, sobre 1.524 mujeres y 4.315 hombres ingresados en 14 Unidades Coronarias de Israel, encuentran una mortalidad bruta no ajustada precoz del 23,1% en el sexo femenino y del 15,7% en el masculino. Estos resultados

ajustados por edad, comorbilidad y severidad del infarto muestran un riesgo relativo de 1,72 (IC 1,45-2,04). Concluyen que la edad no explica la mayor mortalidad femenina y que la mujer diabética está en particular riesgo una vez que el infarto ha ocurrido, señalando que, aunque en menor medida, también entre la población no diabética el sexo es un predictor independiente de mortalidad.

Probablemente, éste sea el primer trabajo que jerarquiza la diabetes como elemento importante de comorbilidad. Todo ello, a pesar de que si bien es cierto que la población femenina tiene mayor incidencia que la masculina en este trabajo (29,1% vs.18%), su prevalencia es mucho menor a otras poblaciones mediterráneas que sufren un infarto de miocardio <sup>(55,56, 58,59,61)</sup>.

En nuestro país, varios investigadores han abordado el problema del sexo enriqueciendo la discusión con diferentes propuestas metodológicas <sup>(54-56, 58, 59, 61, 114, 133-136)</sup>.

El trabajo de Latour y colaboradores <sup>(133)</sup> es un estudio retrospectivo sobre un grupo de 124 mujeres y 491 varones ingresados por infarto de miocardio en seis hospitales de la Comunidad Valenciana.

El objetivo inicial del mismo fue estudiar el efecto del esfuerzo terapéutico y del nivel socioeconómico sobre ambos sexos.

Encontraron que la mujer era mayor en edad (69 vs. 61 años), que presentaba una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca al ingreso (44% vs. 26%), y una mayor mortalidad bruta no ajustada en su etapa precoz (29,3% vs.

12,9%). También presentaba un perfil socioeconómico más desfavorable que el hombre y recibía un menor esfuerzo terapéutico medido por el índice TISS.

Las diferencias de mortalidad apuntadas se concentraban en el grupo de casados, y el exceso de mortalidad en la mujer persistía luego de ajustar la edad y el grupo de Killip inicial con un riesgo relativo de 2,48 (IC 1,26-4,89).

Posteriormente, este mismo autor en una “Carta al Director” -en las que se discutía el sexo femenino y la mortalidad tras el infarto de miocardio- sentenciaba que “las mujeres se comportan globalmente como el subgrupo de varones caracterizado por un bajo apoyo social”<sup>(135)</sup>.

Ferriz y colaboradores<sup>(58)</sup> analizaron 348 mujeres y 1.603 hombres ingresados consecutivamente en la Unidad Coronaria del Hospital Carlos Haya de Málaga, encontrando una mortalidad bruta no ajustada hospitalaria del 25,6% en las mujeres y del 12,8% en los hombres.

Las variables que se asociaron a mayor mortalidad fueron: edad, antecedentes de no fumador, diabetes, insuficiencia cardíaca previa, angina estable, infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular, bloqueo de rama derecha, fibrilación auricular, tratamiento con digoxina, localización del infarto, grado de insuficiencia cardíaca durante el infarto, ausencia de tratamiento con fibrinolíticos y bloqueadores beta intravenosos.

El análisis multivariado mostró como predictores independientes de mortalidad: la edad, el sexo, la angina previa, la localización y extensión del infarto y el grado de Forrester al ingreso.

Concluyeron que el sexo era un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria con un riesgo relativo de 1,63 (IC 1,29-1,96).

A partir de este trabajo se generan varias discusiones interesantes entre las que destaca la propuesta del grupo de Gerona de Marrugat y colaboradores<sup>(136)</sup>; quienes, al analizar el mencionado artículo de Ferriz<sup>(58)</sup>, sugieren delimitar con precisión las características de los pacientes ingresados para mejorar la comparabilidad entre los diferentes registros.

De acuerdo a ello proponen homogeneizar en el futuro las investigaciones, ingresando sólo pacientes con un primer infarto, que los mismos sean de tipo Q, que se acote el intervalo de edad -especialmente el superior, para evitar la variabilidad en los criterios de ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo-, que los pacientes sean consecutivos y que se ingresen en la investigación todos los individuos llegados vivos al hospital.

El objeto de buscar mayor homogeneidad en las muestras tenía que ver con las diferencias observadas en cuanto a criterios de inclusión y la mortalidad tan dispar en los estudios publicados según Hospital y período de tiempo examinado<sup>(137,138)</sup>.

En el primer sentido, Marx y Feinstein<sup>(137)</sup> investigaron retrospectivamente los estudios publicados en lengua inglesa entre los años 1979 y 1991 de la base **MEDLINE**, obteniendo 766 reportes de los cuales sólo 111 reunían criterios mínimos metodológicos que permitieran la comparación; y tan sólo el 13 % evaluaba el impacto del tratamiento como predictor de sobrevida.

Concluyeron que era necesario ajustarse a determinados principios metodológicos que permitieran la comparación y aumentaran la capacidad de identificación de predictores de mortalidad.

En el segundo sentido, De Vreede y colaboradores <sup>(138)</sup> realizaron un metaanálisis de 36 estudios sobre mortalidad global en el infarto agudo de miocardio entre los años 1960 y 1987, observando que la misma ha disminuido del 29%, en la década de los 60, al 21%, durante los 70 y al 16% en los 80.

Marrugat y colaboradores <sup>(56)</sup>, siguiendo los criterios mencionados en los párrafos precedentes, publican en 1994 que el efecto del sexo en la mortalidad precoz después de un primer infarto transmural de miocardio tiene como factores independientes la edad y la hipertensión arterial y que el sexo femenino muestra un riesgo relativo de 1,56 (IC 0,99-2,43); y que este exceso de riesgo de morir del 56% se explica por la mayor severidad del mismo.

En su investigación concluyen que estos resultados, que están cerca del límite de la significación estadística, son clínicamente relevantes y que, por ejemplo, si 100 hombres con un infarto de miocardio fueran considerados independientemente de la edad, la localización del infarto, la presencia de arritmias severas, hipertensión arterial y diabetes, 10 de ellos fallecerían en la fase precoz; pero si ellos fueran “ellas”, morirían 16. La probabilidad de que esta afirmación fuera falsa era menor del 6%.

Un año después, Bueno y colaboradores <sup>(54)</sup> estudian y comunican la influencia del sexo en la mortalidad del infarto agudo de miocardio, pero limitado a poblaciones mayores de 75 años con un primer episodio necrótico.

Para ello estudian 105 mujeres y 99 hombres en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid y encuentran que la mujer tiene una prevalencia significativamente mayor que el hombre de hipertensión arterial (60% vs. 32%) y diabetes (41% vs. 18%), mientras que los hombres son más fumadores (41% vs. 4%).

La mujer presentó mayor grado de insuficiencia cardíaca con un OR de 2,32 (IC 1,32-4,12) y de shock OR 2,78 (IC 1,29-6,40).

La mortalidad fue superior en el sexo femenino (40% vs. 23%) con una OR de 2,29 (IC 1,26-4,26).

Concluyeron que la mujer mayor de 75 años tiene infartos con mayores complicaciones que el hombre durante su ingreso hospitalario y que su mayor mortalidad se debe más a sus factores de riesgo y su deterioro ventricular izquierdo, que al sexo en sí mismo.

Esta afirmación conlleva gran parte de la discusión de esta tesis dado que, efectivamente, la mujer muere más porque tiene infartos más graves, pero ¿cuál es la causa?.

Debe tenerse en cuenta que el sexo pierde significación estadística cuando se introduce en el modelo la severidad del infarto. Se ha hecho notar, como

veremos luego, que éste es un mecanismo de muerte y no un factor de confusión (55, 59, 61).

Ceniceros Rozalén y colaboradores <sup>(59)</sup> publican en 1997 sus hallazgos en otra población mediterránea. En su trabajo incluyen 253 mujeres y 876 hombres consecutivos con un primer infarto de miocardio ingresados en el Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Encontraron que la mujer fue mayor en edad (70,7 vs. 62 años), con mayor incidencia de hipertensión arterial (57,3% vs. 35,2%) y de diabetes (43,5% vs. 21,2%) y menor incidencia de hábito tabáquico (6,3% vs. 54,6%).

Las mujeres, también presentaron mayor incidencia de insuficiencia cardíaca (48,6% vs. 35,3%) y de shock (24,9% vs. 12,8%).

La mortalidad bruta no ajustada fue del 29,2% para las mujeres y del 13,5% para los hombres.

Luego de realizar el análisis multivariado y tomando como factores de confusión la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, la localización del infarto y la realización o no de trombólisis, el sexo femenino presentaba un RR de muerte de 1,51 (IC 1,01-2,26).

Concluyeron que el sexo femenino constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad en el infarto agudo de miocardio.

En la misma Comunidad de Valencia y en el mismo año, Echanove y colaboradores <sup>(61)</sup> publican sobre el registro **RICVAL** las características diferenciales y la supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer.

Sobre una población conformada por 269 mujeres y 855 varones ingresados durante un año en siete hospitales públicos y uno privado, encuentran que la mujer es mayor en edad (71,9 vs. 62,9 años), con mayor prevalencia de diabetes (46,8% vs. 18,6%), más hipertensa (55,4% vs. 35,4%), y menos fumadora (6,7% vs. 52%).

Una vez padecido el infarto de miocardio, desarrolla más insuficiencia cardíaca, determinada ésta por la suma de Killip III-IV ( 40,1% vs. 18,8%).

La mortalidad bruta no ajustada fue del 29,7% para el sexo femenino y del 12,9% para el masculino. Esta alta mortalidad femenina se mantuvo en el grupo tratado con trombólisis (29,8%).

Una vez realizado el análisis multivariado que incluía edad, sexo y factores de confusión, el sexo femenino permaneció como factor independiente de mortalidad con un riesgo relativo de morir de 1,30 (IC 1,05-1,61).

Nuevamente, Marrugat y colaboradores, como parte del estudio **RESCATE** <sup>(55)</sup>, investigan las diferencias de mortalidad entre ambos sexos al presentar un primer infarto de miocardio.

Este estudio prospectivo, multicéntrico, con pacientes consecutivos admitidos en cuatro Hospitales Universitarios de Cataluña, fue diseñado para determinar si la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos de nivel terciario en un mismo centro hospitalario afectaba la indicación de los mismos según el sexo del paciente.

Para ello estudiaron 331 mujeres y 1.129 hombres menores de 80 años entre los años 1992 y 1994.

Sus hallazgos, una vez más, demostraron que la mujer era mayor en edad (68,6 vs. 60,1), presentando más frecuentemente diabetes (52,9%, vs. 23,3%), hipertensión arterial (63,9% vs. 42,3%) y angina de pecho previa (44,6% vs. 37,4%); y que desarrollaba más insuficiencia cardíaca severa (24,8% vs. 10,5%).

En cuanto al tratamiento, la mujer recibía menos fibrinolíticos (23,9% vs. 41,3%).

La indicación de angioplastia transluminal percutánea y la cirugía de revascularización miocárdica fue realizada de manera similar en ambos sexos.

Luego de ajustar edad y estados comórbidos, los investigadores encuentran que el sexo continúa siendo un predictor independiente de mortalidad con un odds ratio de 1,72 (IC 1,22-2,65).

En este trabajo se propone realizar diferentes ajustes en el modelo de regresión logística y mostrar cómo, progresivamente, el sexo pierde valor estadístico cuando se ingresan escalonadamente los fibrinolíticos -odds ratio 1,64 (IC1,06-2,54)- y por último la insuficiencia cardíaca -odds ratio 1,31 (IC 0,77-2,25)-.

En estos tres estudios <sup>(55,59,61)</sup> se destaca que la insuficiencia cardíaca - como mecanismo de muerte- no se incluye en el modelo de regresión logística, salvo en el último dónde sí se hace para mostrar la causa de muerte <sup>(55)</sup>.

Dentro del grupo de estudios no mediterráneos, Goldberg y colaboradores<sup>(83)</sup> publican en 1993 un estudio realizado en la Comunidad de Worcester, con el aporte de 16 Hospitales Universitarios, con el fin de investigar las diferencias entre ambos sexos y las tendencias temporales en cuanto a incidencia de infarto de miocardio y sobrevida, tanto hospitalaria como tardía.

Para ello reclutan 1.232 mujeres y 1.916 hombres donde nuevamente se muestra al sexo femenino como de mayor edad (71,7 vs. 63,9), con mayor incidencia de angina de pecho previa (21,8 % vs. 16,8%), de diabetes (26,9% vs. 16,1%), de hipertensión arterial (53,8% vs. 40,2%), de mayor insuficiencia cardíaca en el curso del infarto de miocardio (46,1% vs. 30,3%) y de shock (8,4% vs. 5,4%).

En cuanto al tratamiento recibido, observaron que la mujer recibió menos medicación betabloqueante (37,1% vs. 42,9%), menos nitritos (75,3% vs. 80,7%) y menos trombolíticos (9,4% vs. 22,4%), mayor indicación de digoxina (39,4% vs. 25,8%) y mayor cantidad de diuréticos (64,2% vs. 46,2%). Todo ello con significación estadística.

A la hora de indicar procedimientos de revascularización, se registraron diferencias entre ambos sexos en la angioplastia percutánea transluminal coronaria a favor de los hombres (4,8% vs. 1,3%), pero no en la cirugía de pontaje aortocoronario (0,7% vs. 0,9%).

La mortalidad bruta no ajustada intrahospitalaria fue mayor en la mujer (21,7% vs. 12,7%), diferencias que se estrecharon al ajustar la edad (17,9% vs.

15,2%), perdiendo significación estadística con un riesgo relativo de 1,11 (IC 0,86-1,43).

Jenkins y colaboradores <sup>(66)</sup> ingresan en un Hospital Universitario de Missouri 155 mujeres y 355 hombres, encontrando que la mujer es significativamente mayor (63,3 vs. 60,5 años), más hipertensa (46,5% vs. 34,4%), menos fumadora (54,2% vs. 69%), presenta más hipercolesterolemia ( $211 \pm 51$  vs.  $197 \pm 49$ ), tiene igual incidencia de diabetes (14,8% vs. 11,3%) y desarrolla con mayor frecuencia insuficiencia cardíaca durante el infarto de miocardio (43,8% vs. 24,2%).

No encuentran diferencias significativas en la indicación de trombolíticos (20,7% vs. 26,5%), coronariografía (88,4% vs. 87%), angioplastía (49,7% vs. 49,6%) ni en la cirugía de pontaje aorto- coronario (21,9% vs. 25,1%).

La mortalidad bruta no ajustada precoz fue del 21,4% en las mujeres y del 12,1% en los hombres. Esta diferencia disminuía al ajustar edad, diabetes, shock cardiogénico y tratamiento de revascularización miocárdica con un riesgo relativo de 1,7 (IC 0,96-3,29) rozando la significación estadística.

En este estudio, llama la atención no sólo la diferencia en la incidencia de diabetes -ya observada en poblaciones no mediterráneas-, sino también la igual proporción de este padecimiento en ambos sexos. Asimismo resulta llamativa la alta indicación de coronariografías, angioplastías y cirugía de pontaje aorto-coronario, con una mortalidad precoz global muy alta.

La reflexión de los autores acerca del “agresivo manejo” de este Hospital terciario es absolutamente válida, pero poco justificada cuando se observa que no se revierte en ningún beneficio en la mortalidad. Todo ello sin contar la baja indicación de fibrinolíticos parcialmente justificada por el período estudiado (1987-1991).

Wilkinson y colaboradores <sup>(107)</sup>, en un estudio prospectivo llevado a cabo en Londres -primero en Gran Bretaña- y sobre un total de 216 mujeres y 607 hombres, encuentran que la mujer es mayor en años, más diabética (24,5% vs. 18,1%), más hipertensa (41,7% vs. 27,3%), y menos fumadora (41,7% vs. 59,8%). Desarrolla más insuficiencia cardíaca (39,8% vs. 25%), recibe menos betabloqueantes (23,3% vs. 41,4%) y menos fibrinolíticos (58,3% vs. 67,1%).

La sobrevida a diez días expresada como porcentajes fue del 80,5% (IC 74,6-85,2) en las mujeres y del 90,7% (IC 88,1-92,8) en los hombres.

Estos autores señalan que las mujeres tienen una peor sobrevida que los hombres y que el tratamiento que las primeras reciben es menos riguroso, para concluir que el sexo no debiera ser considerado como un factor independiente de mortalidad hasta que las mujeres sean tratadas tan vigorosamente como los hombres.

En el mismo sentido, Clarke y colaboradores <sup>(77)</sup> se preguntan si la mujer con infarto de miocardio recibe el mismo tratamiento que el hombre.

Para responder a tal pregunta, realizaron un estudio retrospectivo en los hospitales de Nottingham, Inglaterra, en el que incluyeron 1.767 pacientes con diagnóstico comprobado de infarto de miocardio de los cuales 580 eran mujeres.

En el mismo, encuentran que la mujer llega más tarde al hospital, tiene menos probabilidades de ser admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos y de recibir fibrinolíticos, tiene mayor mortalidad y también recibe menos betabloqueadores y aspirina al alta. Concluyen que las posibilidades de sobrevivir en la mujer se ven reducidas porque ella no tiene las mismas oportunidades terapéuticas que tiene el hombre.

Demirovic y colaboradores <sup>(129)</sup>, como parte del **Minnesota Heart Survey** y sobre 1.600 pacientes que incluyen 432 mujeres, separan a la población en dos grupos, según su edad fuera menor de 65 años o igual-mayor a ella.

Con este agrupamiento, encuentran que el sexo en el primer grupo es un fuerte predictor de mortalidad, aún después de ajustar la presencia previa de infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca y la severidad del infarto con un odds ratio de 2,0 (IC 1,2-3,5). Esta significación se pierde cuando se analiza el grupo de 65 años o mayor con un odds ratio de 0,9 (IC 0,6-1,5).

Estos autores encuentran que tanto la indicación de trombólisis, coronariografía, angioplastia y cirugía de pontaje aorto-coronario es mayor en el hombre, pero luego de ajustar por la edad, el fallo cardíaco y la diabetes, la diferencia sólo persiste para la indicación de la coronariografía (17% en la mujer y 26 % en el hombre).

Este trabajo muestra que la mujer más joven se encuentra en mayor riesgo que el hombre y que este riesgo se atenúa hasta desaparecer en las poblaciones mayores. Al mismo tiempo se observa que el problema en la utilización de medidas intervencionistas terapéuticas desaparece cuando se ha tomado la decisión de realizar el cateterismo cardíaco.

Evidentemente, el problema en ellos, como en otros autores<sup>(10, 11)</sup>, ha sido la menor indicación de esta alternativa diagnóstica que luego incide inevitablemente en la decisión terapéutica.

Vaccarino y colaboradores<sup>(139)</sup>, con el fin de comprobar la hipótesis de que las diferencias de mortalidad entre ambos sexos variaban de acuerdo al grupo etáreo, realizaron un estudio retrospectivo obtenido de la base de datos hospitalarios del **Myocardial Infarction Project II** a la que contribuyeron 15 hospitales de Connecticut.

Para ello recogieron información de 1.025 pacientes consecutivos que se agruparon, según edad, en menores de 75 años (208 mujeres y 417 hombres) e iguales o mayores de 75 años (223 mujeres y 177 hombres).

Los hallazgos confirmaron su hipótesis, mostrando que en el primer grupo las mujeres tenían un exceso de mortalidad del 70 % -OR 1,69 IC 0,98-2,93-, a diferencia del segundo grupo en el cual era el hombre el que tenía un riesgo de morir 33% mayor que la mujer -OR 0,76 IC 0,42-1,12-. Esta situación se mantenía, aunque disminuyeran algo los odds ratio, al realizar ajustes por

comorbilidad, severidad del infarto, experiencia del grupo cardiológico hospitalario y número de camas del hospital -igual o mayor a 350 camas-.

Si bien se observa que los intervalos de confianza rozan la significación estadística, es por demás ilustrativo ver cómo difiere porcentualmente la mortalidad entre ambos grupos.

Los mismos autores <sup>(69)</sup> un año después, queriendo confirmar sus previos hallazgos, realizan una investigación del **National Registry of Myocardial Infarction** y analizan retrospectivamente los datos de 384.878 pacientes (155.565 mujeres y 229.313 hombres) entre 30 y 89 años.

Sobre esta población encuentran una mortalidad bruta no ajustada para el sexo femenino de 16,7% y de 11,5% en el masculino.

Entre los pacientes menores de 50 años la mortalidad fue del doble en las mujeres (6,1% vs. 2,9%), entre los 50-54 años (7,4% vs. 4,1%), entre los 55-59 (9,5% vs. 5,7%), entre los 60-64 (11,1% vs. 8,2%), entre los 65-69 (13,4% vs. 10,7%), entre los 70-74 (16,6% vs. 14,4%), entre los 75-79 (19,1% vs. 18,4%), entre los 80-84 (21,5% vs. 21,8%) y entre los 85-89 años (24,2% vs. 25,3%).

La mortalidad fue significativamente más alta en los grupos de mujeres más jóvenes con respecto a los hombres, perdiendo progresivamente esta significación hasta desaparecer después de los 74 años.

El ajuste en el modelo de regresión logística por edad explica gran parte de la significación que disminuye desde un odds ratio de 1,54 a 1,18 (IC 1,16-1,20).

Cuando la interacción entre sexo y edad se incluyó en el modelo, tuvo alta significación estadística ( $p < 0,001$ ). Cada cinco años de disminución de la edad, el odds ratio para muerte en la relación mujer/hombre aumentó un 11,1% (IC 10,1%-12,1%).

Las diferencias entre sexos en cuanto a sus características clínicas previas, severidad del infarto y tratamiento precoz, explicaban alrededor de un tercio de la diferencia.

Después del ajuste de más de 50 variables, la mujer todavía presentó un aumento del riesgo de morir cuanto más joven fuera, del 7% cada cinco años (IC 5,9%-8,1%).

Del estudio de la literatura investigada se aprecian las similitudes y las diferencias con el trabajo que constituye el motivo de esta tesis doctoral.

Nuestra población, como ya vimos, es representativa de la zona que estudiamos y comparable en casi todos los aspectos con otros trabajos de diferentes áreas geográficas tanto nacionales como internacionales.

La relación mujer/hombre, su perfil de factores de riesgo, los antecedentes clínicos de enfermedad isquémica, el grado de severidad del infarto, el uso de fibrinolíticos, betabloqueadores y aspirina, tanto como la derivación a cateterismo cardíaco, angioplastia y cirugía de pontaje aortocoronario son prácticamente iguales a las series mediterráneas, difiriendo de las series anglosajonas en la mayor incidencia de diabetes, el menor hábito tabáquico de las

mujeres, y la indicación más conservadora de los procedimientos intervencionistas.

Al igual que la casi totalidad de las investigaciones, la nuestra señala un mayor riesgo de mortalidad bruta no ajustada en la mujer, en la etapa precoz del infarto agudo de miocardio; y también, como en muchos de estos trabajos, el sexo se muestra luego del análisis multivariado con un exceso de riesgo en la mujer.

### **¿Cuáles son las diferencias que hacen diferir los resultados?.**

La primera fuente de variación de error la constituyen las fuentes de donde se extrae la información.

Ya analizamos los beneficios y los defectos de los estudios de base poblacional, decantándonos por los estudios de base hospitalaria.

También señalamos que los grandes estudios clínicos de intervención <sup>(63, 73, 68, 106, 121)</sup>, al ingresar poblaciones no consecutivas y sólo pacientes elegibles para un tipo de tratamiento –en general fibrinolíticos- generan información inadecuada que no conviene extrapolar a la población total que ingresa a un Hospital por sufrir un infarto de miocardio.

Por ello, a pesar de apoyar todos ellos el mayor riesgo a morir del sexo femenino e incluso varios mantener en el análisis multivariado diferencias estadísticamente significativas <sup>(63, 73, 106)</sup>, no resultan adecuados para defender nuestra posición. Si bien es cierto que, desde un punto de vista clínico, no se puede olvidar que también en ellos el riesgo de morir de la mujer está aumentado.

El modelo estadístico usado es esencial en los resultados, pero ellos deben usarse con criterio clínico y no transformar su uso en un “simple ejercicio de regresión logística escalonada”<sup>(114)</sup>.

Se acepta que, luego del estudio univariado comparativo, deben incluirse en el análisis multivariado de regresión logística todas las variables que hayan resultado relevantes para la mortalidad.

Aunque se debe matizar que deben ajustarse en primer término los **factores de confusión**, esto será importante para comprender el camino de la propia patología cuando se incluyan los factores conocidos como **mecanismos de muerte**.

Los **factores de confusión** se han definido como “la superposición del efecto de un factor extraño sobre el efecto real que posee el factor de riesgo estudiado sobre la enfermedad”<sup>(140)</sup>.

Se ha considerado que deben reunir tres características fundamentales:

- Asociación con la enfermedad en los casos no expuestos.
- Asociación con la exposición en la población original de donde provienen los casos.
- No deberá ser paso intermedio en la secuencia causal de la enfermedad.

No se conocen todos los factores de confusión, pero no pueden dejar de tenerse en cuenta por su efecto evidente sobre la mortalidad y por los errores que

pueden inducir a la hora de juzgar resultados: la edad, la comorbilidad, fundamentalmente la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico, la presencia de infarto y la insuficiencia cardíaca previa.

Deben contemplarse la transmuralidad del infarto y la severidad que presente el mismo y, fundamentalmente, la presencia de insuficiencia cardíaca.

Por último, también debe contemplarse el tratamiento recibido durante la fase precoz, fundamentalmente los fibrinolíticos.

El registro de una mayor mortalidad bruta no ajustada es la regla en el sexo femenino durante la fase hospitalaria de un infarto de miocardio.

Se ha señalado <sup>(131)</sup> que este incremento es, en promedio, del 40%; y que, en no menos de tres series, llega a ser mayor del 100% <sup>(53, 68, 141)</sup>.

De toda la literatura consultada, sólo el trabajo de Liao y colaboradores <sup>(110)</sup> encuentra, en una población consecutiva de 939 mujeres y 780 hombres, una mortalidad bruta no ajustada mayor en el hombre (11,3% vs. 9,1%), que se mantiene después de introducir el ajuste por edad (11,7% vs. 8,2%).

Cabe señalar que toda la población de esta investigación es de raza negra, lo que no justifica estos resultados dado que el **MILIS** <sup>(65)</sup> encuentra justamente que el peor pronóstico de la mujer después de un infarto de miocardio fue influenciado por la particular elevada mortalidad de las mujeres de raza negra incluidas en la investigación.

La edad se ajusta en todos los estudios que abordan este problema, pero no todos los autores lo hacen de la misma manera.

Mientras que algunos ajustan la edad, otros lo hacen estratificando las poblaciones en sustratos de 15 años -como Puletti y colaboradores<sup>(53)</sup>- y otros<sup>(57, 71, 76, 83)</sup> lo hacen cada 10 años.

Jenkins y colaboradores<sup>(66)</sup> analizan su población en dos grupos separándolos según sean menores, o no, de 65 años.

Igual criterio sigue Demirovic y colaboradores<sup>(129)</sup>, pero además limitan la inclusión de pacientes a los 74 años.

Liao y colaboradores<sup>(110)</sup> agrupan su población en tres subgrupos (<55, ≥55-64, ≥65), Maggioni y colaboradores<sup>(141)</sup> de manera similar (≤60, 61-70, >70).

Vaccarino y colaboradores<sup>(139)</sup> prefieren tomar los 75 años como edad divisoria. Este mismo grupo<sup>(69)</sup>, en un análisis ulterior de otra población perteneciente a un registro nacional, agrupa la misma en períodos de cinco años.

Otros autores ajustan la edad sin estratificarla<sup>(58, 61, 133)</sup>; y hay otros que, además, acotan el ingreso a menores de 74 años<sup>(56)</sup> o de 80 años<sup>(55)</sup>.

En definitiva, todos coinciden en lo imprescindible del ajuste de edad en el modelo de regresión logística, pero la forma de hacerlo depende del grupo en cuestión.

Lo que sí se ha visto es cómo varias investigaciones observan que el efecto del sexo se diluye a partir de los 75 años<sup>(69, 129, 139)</sup>.

Bueno y colaboradores <sup>(54)</sup> en su estudio incluyen exclusivamente los pacientes con 75 ó más años -por considerar, como la inmensa mayoría de los investigadores, que este subgrupo constituye una población especial-.

En nuestra población, la mortalidad por décadas fue mayor en la población masculina después de los 80 años. Su ajuste, junto con otros factores de confusión, nos muestra cómo es el sexo femenino el que incrementa el riesgo de morir un 62%.

Marrugat y colaboradores <sup>(114)</sup> sugieren acotar el límite superior, porque la edad avanzada va acompañada de otras patologías que impiden juzgar con claridad hasta qué punto el sexo está influyendo por encima de ella para determinar la mortalidad.

El ajuste de la edad disminuye, pero no elimina <sup>(53, 55-59, 61, 63, 73, 128, 142)</sup>, el papel del sexo como determinante de mayor mortalidad en la etapa precoz del infarto de miocardio en todos los trabajos; quedando la influencia del mismo en un promedio del 20 % <sup>(131)</sup>.

En algunos trabajos esta diferencia desaparece con un intervalo de confianza del 95% <sup>(56, 66, 75, 83, 127)</sup>, aunque en todos, salvo en uno <sup>(130)</sup>, el riesgo relativo está aumentado entre el 11% y el 72%.

Los **factores de riesgo** deben ajustarse, dado que ellos modifican o condicionan la respuesta del individuo ante una enfermedad como el infarto de miocardio y su presencia incrementa el riesgo de morir <sup>(114)</sup>.

No obstante, la mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia, como el menor hábito tabáquico de la mujer no muestran un ajuste tan frecuente como se podría suponer al analizar la mortalidad por sexos.

Así, observamos que el ajuste de **hipertensión arterial** está presente en varios trabajos <sup>(55, 56, 59, 61, 68, 83, 121, 127, 128)</sup>, pero algunos autores como Ferriz y colaboradores <sup>(58)</sup> no lo hacen -por no ser, en su investigación, una variable asociada a mayor mortalidad en el análisis univariado-.

La **hipertensión arterial** fue encontrada como un factor independiente de mortalidad en nuestro trabajo, al igual que por otros investigadores <sup>(56, 129)</sup>.

La **diabetes** aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero raramente <sup>(57)</sup> se muestra como factor independiente de mortalidad en el episodio agudo, aunque sí lo hace luego, en el pronóstico alejado <sup>(56)</sup>. Su presencia, junto con la hipertensión arterial, determinan un corazón diferente -con trastornos en la distensibilidad y mayor fallo diastólico-.

Muchos creen que el hallazgo de que la mujer tiene fallo cardíaco con función sistólica normal o poco deteriorada se debe, en gran medida, a la patología determinada por estas enfermedades <sup>(28, 57, 58, 61, 114, 132, 143, 144)</sup>.

Nosotros encontramos que la diabetes no era un factor independiente de mortalidad, pero que presentaba esta significación cuando se introducía en el

modelo estadístico la insuficiencia cardíaca, mostrando la alta interacción con esta complicación.

El menor **hábito tabáquico** de la mujer es la regla en los países mediterráneos y no en los anglosajones, lo que constituye todo un discurso en cuanto a modelos sociales de otra época.

Las poblaciones fumadoras fallecen menos que las no fumadoras en la etapa intrahospitalaria del infarto de miocardio <sup>(145, 146)</sup>.

Se sabe que la mortalidad del hombre es mayor en su etapa prehospitalaria y se ha atribuido a su mayor consumo de tabaco la mayor incidencia de complicaciones isquémicas generadoras de arritmias ventriculares con resultado de muerte. Es más, se ha especulado que esta diferencia es importante y señalaría la diferente fisiopatología, entre ambos sexos, de la cardiopatía isquémica.

Las mujeres con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y mayor severidad de su infarto -determinante de mayor mortalidad en su etapa intrahospitalaria- mostrarían que su complicación es más necrótica que isquémica. <sup>(114)</sup>.

La **hipercolesterolemia** se conoce largamente como un factor mayor de riesgo en la determinación de eventos cardiovasculares, pero está poco estudiada en el tema que nos ocupa.

Pocos investigadores hacen constar este factor de riesgo en los pacientes que padecen un infarto de miocardio. Cuando lo hacen, resulta significativamente

mayor en el sexo femenino en el análisis univariado, pero no independiente en el modelo de regresión logística.

De los **antecedentes clínicos de enfermedad** deben tenerse en cuenta la presencia de **insuficiencia cardíaca previa**, al igual que la de **infarto previo**, dado que la función ventricular izquierda es el más poderoso predictor de mortalidad <sup>(147-149)</sup> -al aumentar el grado de deterioro de la función sistólica y diastólica-, siendo el pronóstico peor en los que sufren su segundo infarto que en los que lo presentan por primera vez <sup>(150)</sup>.

No resulta claro que la presencia de **angina de pecho previa** al evento necrótico deba ser incluida en el modelo final de análisis, salvo que haya resultado en la población en estudio de significación estadística en el análisis univariado.

Del **Infarto de Miocardio** resultan relevantes, entre otros, su **transmuralidad** o no, dado que el **infarto sin onda Q** se comporta en forma diferente al que presenta **onda Q**; aunque en el pronóstico tardío conlleven, ambos, una evolución similar <sup>(151-154)</sup>.

Los **infartos sin onda Q** constituyen un grupo creciente en las poblaciones ingresadas por infarto de miocardio; y, si bien en los primeros trabajos que estudiaron la problemática del sexo su incidencia era de alrededor del 7% <sup>(57)</sup>, actualmente se ubican alrededor del 20/25 % <sup>(54, 58, 59, 66)</sup> de todos los

ingresos con este diagnóstico, llegando a más del 50 % en el estudio del **Registro Nacional de Infarto de Miocardio** analizado por Vaccarino y colaboradores <sup>(69)</sup>.

Su inclusión ha sido recientemente cuestionada <sup>(114)</sup> dado que su evolución en cuanto a mortalidad está más cerca de la angina inestable que del infarto con onda Q.

Su menor mortalidad, de alrededor del 4%, diluye la de los infartos con onda Q y, de esta manera, dificulta la interpretación de los resultados; máxime si se tiene en cuenta que la incidencia de infartos no Q es mayor en el sexo femenino.

También se ha sugerido que si se incluyen en el análisis de la población total ambos grupos, se ofrezca el análisis de los diferentes subgrupos -lo que permitiría ver la contribución de ellos al fenómeno estudiado <sup>(114)</sup> -.

En nuestro trabajo, **la presencia de onda Q** determinó un grupo de pacientes con mayor mortalidad precoz con respecto a los que no la presentaban.

El análisis en subgrupos mostró que ambos tipos de infartos tienen los mismos factores independientes de mortalidad cuando se incluyen los factores de confusión.

La inclusión de la insuficiencia cardíaca diluye el factor sexo y determina la aparición la diabetes.

Un dato adicional fue el hallazgo de que en los infartos no Q, el sexo femenino desaparece como predictor de mortalidad cuando se limita el análisis a la población menor de 80 años.

La **localización del infarto de miocardio** es otro dato importante, dado que en general el infarto de cara anterior tiene mayor mortalidad que el de cara inferior <sup>(152-154)</sup>.

Nuestra población presentó igual incidencia entre ambos sexos de localización anterior del infarto.

El hombre tuvo una mayor incidencia de infartos de cara inferior, al igual que otras poblaciones mediterráneas <sup>(54, 59, 61)</sup>.

No registramos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad según localización electrocardiográfica entre ambos sexos.

La **severidad del infarto** está determinada fundamentalmente por el grado de insuficiencia cardíaca que presenta el paciente y, de hecho, ésta es la complicación más frecuente <sup>(147-149)</sup>. Luego se ubican las arritmias; y por último, las complicaciones mecánicas.

Clásicamente, el grado de insuficiencia cardíaca ha sido estimado clínicamente con el Índice de Killip <sup>(101)</sup> y el mismo ha demostrado a través del tiempo una gran fiabilidad pronóstica.

Se ha considerado que el grado de insuficiencia cardíaca está en relación con el tamaño del infarto y el deterioro que produce en su función sistólica <sup>(152, 153)</sup>.

También se ha comunicado que la mujer presenta mayor grado de insuficiencia cardíaca con función sistólica levemente deteriorada o normal <sup>(65, 71, 127, 130)</sup>.

Se ha hecho recaer en el deterioro diastólico del sexo femenino durante un infarto de miocardio la determinación del fallo cardíaco que se encuentra en el mismo <sup>(132, 143, 144, 155)</sup>.

Las razones de porqué la mujer tiene más fallo cardíaco que el hombre permanecen sin resolverse.

Dentro de ellas, la diabetes y la hipertensión arterial sobresalen del resto. Ambas son consideradas como factores de riesgo mayor. Su presencia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y ambas determinan disminución de la distensibilidad ventricular izquierda con el consiguiente fallo diastólico <sup>(132, 143, 144, 155)</sup>.

Las poblaciones femeninas mediterráneas, particularmente las españolas, que presentan un infarto de miocardio, suelen mostrar una incidencia de diabetes que duplica en la mayoría de los casos la incidencia de las poblaciones anglosajonas. También la hipertensión arterial es más prevalente.

A la hora de encontrar causas que expliquen porqué la mujer tiene mayor fallo cardíaco con menor deterioro sistólico, estas dos enfermedades deberían ser consideradas en primera línea.

Otros aspectos que se han hecho notar no son tan relevantes -como el menor tamaño de las arterias coronarias o el menor grado de circulación colateral-.

(95)

La insuficiencia cardíaca es más prevalente en la mujer en todas las series consultadas, y también lo fue en nuestra población.

En nuestro análisis incluimos la insuficiencia cardíaca, pero también mostramos modelos alternativos sin ella, entendiendo, como ya fue sugerido <sup>(55)</sup> que su presencia demuestra el porqué la mujer muere más que el hombre.

En este sentido es muy útil el trabajo de Marrugat y colaboradores <sup>(55)</sup> dónde establece tres modelos.

En el primero se ajusta edad, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo y presencia de angina previa obteniendo una OR de 1,72 (1,2-2,65).

En el segundo introducen el ajuste de la utilización de trombolíticos, produciéndose una ligera disminución de la significación estadística con una OR de 1,64 (1,06-2,54).

En el tercer modelo introducen la presencia de edema agudo de pulmón, shock cardiogénico y arritmias severas. Y es aquí donde el sexo pierde significación estadística con una OR de 1,31 (0,77-2,25).

Es decir, su inclusión en el modelo estadístico permite comprender que la mujer muere más porque tiene infartos de mayor severidad. Pero es importante tener en cuenta que la insuficiencia cardíaca no es un factor de confusión sino un mecanismo de muerte (al igual que las arritmias).

De la bibliografía consultada sólo los investigadores españoles tienen en cuenta esta situación <sup>(55, 59, 61)</sup>, y analizan con cierto detenimiento el mecanismo de muerte, mencionando que la insuficiencia cardíaca no puede considerarse un factor de confusión por no cumplir con los requisitos exigidos desde el punto de vista epidemiológico. -Recordemos aquí que se considera que un factor de confusión no debe ser un paso intermedio en la secuencia causal de la enfermedad y el mecanismo de muerte sí lo es, sin lugar a dudas- <sup>(140)</sup>.

Debe incluirse en el modelo de regresión logística porque permite entender mejor la causa real o el mecanismo por el cual la mujer muere más que el hombre, ofreciendo varios modelos que ayudan en la investigación de este apasionante tema.

Las **complicaciones arrítmicas** severas son difíciles de ser tomadas como determinantes de mortalidad dado que suelen ser, cuando lo anuncian, epifenómeno de la enfermedad subyacente.

Tanto la taquicardia ventricular sostenida, como la fibrilación ventricular y la disociación electromecánica debidas a fallo mecánico, resultan secundarias al grado de insuficiencia cardíaca del paciente o a la aparición de una complicación fatal mecánica. Por este motivo no parece adecuado incluirlas en el modelo de regresión logística.

En nuestra población, además no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en la presentación de las mismas.

Las **complicaciones mecánicas** son otra causa de mortalidad que no suele superar el 4-6% <sup>(156)</sup>.

La ruptura cardíaca externa es la segunda causa de mortalidad en un infarto agudo de miocardio. La mujer manifiesta mayoritariamente esta complicación, pero de hecho, su presencia explica sólo parte de la mayor mortalidad femenina, porque su incidencia es baja -a mucha distancia de la insuficiencia cardíaca-.

En este sentido, nuestra población ha sido igual que otras, con baja incidencia en ambos sexos, pero significativamente mayor en la mujer y con mortalidad del 100% <sup>(157)</sup>.

Otro aspecto importante ha sido comenzar a introducir en el análisis pormenorizado el **uso de tratamientos de demostrada eficacia** en disminuir la mortalidad en la etapa aguda de un infarto de miocardio.

Son varios los autores <sup>(70, 77, 107)</sup> que insisten en que la mayor mortalidad de la mujer no debiera imputarse al sexo hasta tanto la mujer no reciba el mismo tratamiento que el hombre.

Hemos visto que las intervenciones terapéuticas que han demostrado disminuir la mortalidad en el infarto de miocardio se reducen a los fibrinolíticos, los betabloqueantes, la aspirina y los inhibidores de la enzima convertora <sup>(86-91, 158-161)</sup>.

Basándose en esta aseveración, se ha señalado la importancia de incluir estas terapéuticas en el modelo de regresión logística.

En la población total encontramos diferencias estadísticamente significativas en el uso de fibrinolíticos. Su uso fue significativamente menor en las mujeres; y la mortalidad, recibieran o no esta medicación, fue mayor en las mismas.

En el estudio del subgrupo prospectivo sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en el uso de betabloqueadores. No así en el uso de aspirina ni inhibidores de la enzima conversora.

Las drogas más estudiadas han sido, con diferencias, los fibrinolíticos y se ha discutido si los beneficios al recibirlos son iguales en ambos sexos.

El detallado estudio de Bosch y López <sup>(161)</sup> defiende esta postura al analizar los nueve estudios multicéntricos publicados hasta 1994.

El tratamiento trombolítico redujo la mortalidad de un 10,1% a 8,2% en los varones y de un 16% a un 14,1% en las mujeres y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Más aún, los autores reflexionan que de estos resultados debe inferirse que cada 1.000 hombres tratados se salvarán 19 vidas frente a 18 en el sexo femenino.

Esto ha sido estudiado y obviamente es cierto, pero hay puntos que merecen mayor esclarecimiento aún en los estudios multicéntricos que incluyen poblaciones altamente seleccionadas.

El **GUSTO I** <sup>(74)</sup>, es un buen ejemplo de ello dado que al analizar las diferencias entre pacientes sometidos a coronariografía precoz, no encontraron diferencias -entre ambos sexos- en el grado de permeabilidad del vaso responsable del infarto, en el porcentaje de reoclusión, ni en la fracción de eyección a los 90 minutos -tampoco a los 7 días- de administrado el fibrinolítico. Sin embargo la mortalidad fue significativamente mayor en la mujer (13,1% vs. 4,8%). Concluyeron que el sexo era un factor independiente de mortalidad.

Se ha informado que en **poblaciones no seleccionadas** los resultados son distintos y desfavorables para la mujer.

En este sentido, el estudio multicéntrico valenciano -**RICVAL**- <sup>(61)</sup> encuentra una mortalidad hospitalaria en la mujer que recibió fibrinolíticos similar a la que no lo recibió (29,8% vs. 29,7%).

Estos resultados desfavorables son superponibles a nuestros hallazgos.

Es cierto que todo esto puede estar muy influenciado por el tiempo de llegada al hospital. Es más, una de las razones esgrimidas al porqué la mujer recibe menos tratamiento fibrinolítico se ha centrado en su llegada más tarde al mismo y son varios los estudios que lo comprueban <sup>(61, 66, 70, 72, 77, 124)</sup>.

Esta tardanza se traduce en menor elegibilidad para el tratamiento fibrinolítico, pero también en mayor ruptura cardíaca - según la extensa revisión

de Honan y colaboradores <sup>(162)</sup> que observan que el riesgo relativo de presentar esta complicación es directamente proporcional a la demora en aplicar esta terapéutica-.

Gurwitz y colaboradores <sup>(163)</sup> en una revisión de investigaciones randomizadas de intervención en infarto agudo de miocardio publicadas en lengua inglesa entre los años 1960 y 1991, encontraron sobre 214 estudios que, el 60% excluían pacientes mayores de 75 años y que los estudios con estos criterios incluían un número menor de mujeres ( 18 vs, 23 %  $p < 0,0002$ ).

En su conclusión, señalan que las exclusiones por edad limitan la validez de generalizar los resultados de estos estudios a toda la población de pacientes que sufren un infarto de miocardio.

Las causas de porqué la mujer consulta más tarde se atribuyen a una diferente percepción del dolor <sup>(20)</sup> que podría estar influenciada por su mayor grado de diabetes y por su mayor edad.

También se ha sugerido un diferente comportamiento psicológico de la mujer antes de buscar ayuda, que incluiría una necesidad de controlar ella misma la situación de peligro antes de solicitar atención idónea <sup>(81)</sup>.

Latour y colaboradores <sup>(133)</sup> han hecho notar el comportamiento femenino como el de un grupo social de bajo apoyo.

En el subgrupo prospectivo de nuestro trabajo también encontramos que la mujer acude, en promedio, dos horas después que el hombre; y es posible que esta demora, junto a otras características en su perfil de riesgo, generen una menor

elección de las mismas para el tratamiento fibrinolítico y también una administración más tardía con respecto al hombre.

El **FTT** <sup>(88)</sup>, sobre 58.600 pacientes de 9 estudios multicéntricos que incluían 13.855 mujeres, encontró que, de acuerdo al tiempo de ingreso variaba en forma lineal el número de vidas salvadas.

Así, cuando este tipo de medicamentos se administraban dentro de la hora, eran salvadas 35 vidas; entre 2 y 3 horas, 25 vidas; entre 4 y 6 horas, 19 vidas; entre 7 y 12 horas, 16 vidas; y entre 13 y 24 horas, 5 vidas.

Esto constituye un objetivo en el futuro: mejorar la precocidad de la atención extrahospitalaria disminuyendo los tiempos de ingreso para la administración de fibrinolíticos. Ello ha sido señalado con gran preocupación en los recientes análisis del **PRÍAMHO** <sup>(164,165)</sup> y de Echanove y colaboradores <sup>(166)</sup>.

Para realizar nuestro estudio hemos usado la base de datos de la Sección de Medicina Intensiva que fue diseñada y actualizada desde su apertura por el autor de esta tesis.

Se incluyó a la totalidad de los pacientes llegados vivos al Hospital en forma consecutiva.

No se excluyeron pacientes por criterios de edad, ingresando también los pacientes con infartos no transmurales –no Q-.

Se tuvieron en cuenta todos estos elementos a la hora de realizar el análisis estadístico.

De esta manera, primero se realizaron las tablas comparativas del grupo completo, luego se llevó a cabo el estudio univariado que permitió separar aquellos factores que resultaban estadísticamente significativos e ingresarlos en el modelo de regresión logística.

En primer término analizamos la población total con sus factores de confusión, luego limitamos la población a los menores de 80 años –sólo excluyó a 49 pacientes-, para introducir al final en el modelo los considerados mecanismos de muerte -fundamentalmente la insuficiencia cardíaca-.

Luego, analizamos separadamente los infartos con onda Q, incluida la medicación fibrinolítica- y los infartos sin onda Q.

Después excluimos, en ambos grupos, los pacientes mayores de 80 años.

Finalmente, también en estos dos subgrupos introdujimos los considerados mecanismos de muerte.

Con esta actitud se puede apreciar separadamente el valor de la edad, los factores de confusión y los mecanismos de muerte, lo que permite entender los motivos determinantes de la mayor mortalidad de la mujer.

La realización del estudio estadístico siguiendo esta metodología responde a específicas advertencias de otros autores <sup>(55, 59, 114)</sup>, aún asumiendo que el trabajo de investigación médica no es un mero ejercicio estadístico.

Es cierto que deben tenerse en cuenta las evidencias y que el conocimiento estadístico ha traído mayor profundidad al análisis de las

enfermedades y su tratamiento, pero todo ello parte de la observación -que constituye la base del Método Científico desde que la Medicina se conoce como ciencia-.

El solo valor de  $p$  puede constituir un asunto matemático y será el investigador quien interprete estos resultados. Desde su juicio lógico debe atribuir valor clínico a los resultados y sacar conclusiones razonables. La  $p$  no dice la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta o falsa, sino la probabilidad de que aparezca por azar.

Siguiendo esta línea de pensamiento pudimos observar que la mujer tiene mayor riesgo de morir que el hombre en la etapa precoz hospitalaria del infarto agudo de miocardio.

Que su riesgo se encuentra aumentado desde un perfil de riesgo más desfavorable.

Que el infarto de miocardio presenta mayor severidad, determinada ésta fundamentalmente por la insuficiencia cardíaca, muy lejos de las complicaciones mecánicas.

Que esa mayor severidad determina mayor mortalidad.

Existen una serie de situaciones que de cualquier manera están pendientes de clarificación.

Dentro de ellas se destacan la tardanza en recibir atención hospitalaria, la menor indicación de fibrinolíticos -¿por aquella razón?- que también justificaría

los peores resultados de esta terapéutica cuando se emplea y el menor uso de betabloqueantes.

Constituye un desafío el papel de la disfunción diastólica y los delicados mecanismos que la afectan. Sobresalen de ellos la diabetes y la hipertensión arterial.

Todo esto crea un futuro de posibilidades de investigación que parte de aceptar las diferencias entre los sexos.

Esta actitud permitirá investigar sin prejuicios, con la libertad que exige el pensamiento para su desarrollo en plenitud.

## **CONCLUSIONES**

La Cardiopatía Isquémica es una enfermedad conformada por diferentes entidades: la angina de pecho estable, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio y la muerte súbita.

Todas ellas tienen sus particularidades fisiopatológicas que explican que sus cuadros clínicos sean diferentes; determinando una evolución, diagnóstico y tratamiento distintos, según el cuadro clínico que se manifieste.

La mortalidad es un aspecto final de esta patología que puede ser repentina, como en la muerte súbita; o progresiva, como en la insuficiencia cardíaca secundaria a dilatación crónica del ventrículo izquierdo.

Esto significa que existen en la Cardiopatía Isquémica subgrupos caracterizados por diferente presentación clínica y evolución y que requieren

diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas; determinando que sean necesarias diferentes aproximaciones al problema de esta patología.

También el Infarto Agudo de Miocardio presenta diferentes subgrupos caracterizados por una distinta evolución. Esto lleva a la necesidad de analizar la población en forma global, pero también a agruparla según sus características previamente conocidas.

Esta es, probablemente, la mejor manera de conocer y estimar sus posibilidades de sobrevida.

Reconocer su riesgo potencial ayudará a tomar decisiones diagnósticas que llevarán a actitudes terapéuticas que contribuirán en la lucha contra esta enfermedad que tantas vidas cobra anualmente.

En nuestro trabajo, hemos visto que el sexo femenino:

1. Presenta un riesgo aumentado de morir en todos los subgrupos estudiados. Pero su condición de factor de riesgo independiente, en la determinación de la mortalidad, depende justamente del subgrupo en estudio.
2. Tiene mayor riesgo de morir en toda la población que ha presentado un infarto de miocardio después de ajustar los factores de confusión; y se transforma en factor independiente de mortalidad cuando se limita el ingreso de los pacientes a la edad de 80 años.

3. Es factor independiente de mortalidad en los infartos con y sin onda Q independientemente del ajuste de la edad. Pero también aumenta la significación estadística en los infartos con onda Q cuando se estudia la población menor de 80 años.
4. La causa de esta mortalidad aumentada es la mayor severidad del infarto de miocardio.
5. Padece más insuficiencia cardíaca y esto queda claramente establecido cuando se introduce en el modelo de regresión logística esta complicación, dado que ello hace que el sexo pierda significación estadística aunque continúe con riesgo aumentado.

Esta forma de analizar la población permite comprender paso a paso la evolución de esta patología en ambos sexos.

Al mismo tiempo constituye un acercamiento clínico al problema en estudio, lo que redundará en beneficio de los pacientes y los médicos que llevan la responsabilidad de asistirlos.

El acercamiento clínico a los problemas de los pacientes es un objetivo de la Medicina desde los lejanos tiempos de Hipócrates.

La estadística es una herramienta maravillosa que nos brinda la oportunidad de comprender mejor desde el análisis matemático los problemas que los médicos debemos resolver. El manejo de la misma debe realizarse sin perder el

juicio clínico y con la prudencia que ha caracterizado siempre a la Medicina como ciencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1.- De los Reyes López M, Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F. **Información epidemiológica actual sobre las enfermedades cardiovasculares en España. Utilidad de los Registros Nacionales en Cardiología.** Rev Esp Cardiol 1994; 47: 648-657.

2.- Instituto Nacional de Estadística. **Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del movimiento natural de la población. Años 1968-1990.** Madrid: INE, 1971-1993.

3.- Barrado Lanzarote MJ, Medrano Albero MJ, Almazán Isla J. **Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica.** Rev. Esp. Cardiol. 1995; 48: 106-114.

4.- Arós Borau F, Marrugat de la Iglesia J, Bayón Fernández J, Mayordomo López JA. **Datos epidemiológicos y fisiopatología del infarto agudo de miocardio.** Rev Esp Cardiol 1994; 47:3-16.

5.- Indicadores de Salud. (Elaboración de los indicadores propuestos para el seguimiento del progreso hacia la salud para todos en la región europea). **Enfermedades Cardiovasculares.** Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid:1990; 9: 145-161.

6.- Lerner DJ, Kannel WB. **Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population.** Am Heart J 1986; 111: 383-390.

7.- Wenger NK, Speroff L, Packard B. **Cardiovascular health and disease in women.** N Engl J Med 1993; 329: 247-256.

8.- Bousser MG. **Stroke in women.** The 1997 Paul Dudley White International Lecture. Circulation 1999; 99: 463-467.

9.- Douglas P. **Gender, cardiology, and optimal medical care.** Circulation 1986; 74: 917-919.

10.- Ayanian JZ, Epstein AM. **Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease.** N Engl J Med 1991; 325: 221-225.

11.- Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM et al for The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. **Sex differences in the management of coronary artery disease.** N Engl J Med 1991; 325: 226-230.

12.- Healy B. **The Yentl Syndrome.** N Engl J Med 1991; 325: 274-276.

13.- Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T, participants of the Veterans Administration Cooperative Study. **Treatment of chronic stable angina: a preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study.** N Engl J Med 1977; 297: 621-627.

14.- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. **Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results.** JAMA 1982; 248: 1465-1477.

15.- Manson JE, Grobbee DE, Stampfer MJ, Taylor JO, Goldhaber SZ, Gaziano JM et al. **Aspirin in the primary prevention of angina pectoris in a randomized trial of United States physicians.** Am J Med 1990; 89: 772-776.

16.- Wenger NK. **Cardiopatía coronaria en la mujer: “La evolución del conocimiento está modificando extraordinariamente la asistencia clínica”**  
En: Julian DG, Wenger NK, eds. Cardiopatía en la mujer. Barcelona: Edika Med 1999; 2: 17-33.

17.- Khaw KT. **Epidemiología de la cardiopatía coronaria en la mujer.**  
En: Julian DG, Wenger NK, eds. Cardiopatía en la mujer. Barcelona: Edika Med 1999; 1: 3-15.

18.- Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. **Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group.** Circulation 1997; 96: 2468-2482.

19.- Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. **The primary prevention of coronary heart disease in women.** N Engl J Med 1995; 332: 1758-1766.

20.- Bueno Zamora H, Pérez David E. **Cardiopatía isquémica en la mujer.** En: Delcan JL eds. Madrid. Ene Ediciones 1999; 5: 1121-1149.

21.- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. **Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12 year follow-up of the Finmark Study.** Circulation 1996; 93: 450-456.

22.- Michnowicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. **Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking.** N Engl J Med 1986; 315: 1305-1309.

23.- Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. **Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey : comparison with men.** Lancet 1992; 339: 702-706.

24.- Verschuren WMM, Kromhout D. **Total cholesterol and mortality at a relatively young age: do men and women differ?** Br Med J 1995; 311: 779-883.

25.- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. **Cardiovascular disease in women. AHA Medical Scientific Statement. Special Report.** Circulation 1993; 88: 1999-2009.

26.- Khaw KT, Rose G. **Cholesterol screening programmes: how much benefit?** Br Med J 1989; 299: 606-607.

27.- Center for disease control, coronary heart disease incidence by sex-United States: 1971-1987. MMWR 1992; 41 (SS 2): 526-529.

28.- Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. **The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: A community-wide perspective.** J Clin Epidemiol 1993; 46: 245-252.

29.- Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB for the Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. **Effect of diabetes mellitus on**

**short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: A statewide study.** Am Heart J 1995; 130: 51-58.

30.- Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. **The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study.** JAMA 1988; 260: 3456-3460.

31.- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. **Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study.** JAMA 1991; 265: 627-631.

32.- Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E Jr. **Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations.** N Engl J Med. 1984; 311: 953-959.

33.- Kannel WB, Wilson PWF. **Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage.** Arch Inter Med 1995; 155:57-61.

34.- Alegría E, Alzamora P, Bolao IG, Velasco S, Fidalgo ML, Iglesias I. **Cardiopatía isquémica en la mujer.** Rev Esp Cardiol 1991; 44: 500-510.

35.- Anderson G, Cummings S, Fredman LS, Furberg C, Henderson M, Johnson SR et al. **Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.** Control Clin Trials 1998; 19: 61-109.

36.- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. **Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and**

**Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.** JAMA 1998; 280: 605-613.

37.- Simon T, Jaillon P. **Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials.** Eur Heart J 2000; (suppl G): G2-G6.

38.- Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlñon T et al. **The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women.** Am J Clin Nutr 1986; 33: 945-953.

39.- Steingart RM. **Pruebas de esfuerzo.** En: Julian DG, Wenger NK, eds. Cardiopatía en la mujer. Edika Med . Barcelona 1999; 5: 63-82.

40.- Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, Nutter DO, Schlant RC.: **Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: A non Bayerian Factor.** Circulation 1979; 60: 1021-1027.

41.- Iskandrian AE.. **Diferencias basadas en el sexo en las pruebas no invasivas cardiológicas.** CVR&R 1998; 19: 97-100.

42.- Kwok YS, Kim C, Grady D, Redberg RF. **Exercise Testing for coronary artery disease diagnosis in women: A meta-analysis.** Circulation 1996; 94: I-497.

43.- Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F et al. **Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient**

**technique for detection of coronary artery disease in women.** J Am Coll Cardiol 1995; 26: 335-341.

44.- Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CWH, Bailey KR, Seward JB. **Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography.** Circulation 1997; 95: 405-410.

45.- Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distanto A, L'Abbate A. **High dose of dipyridamole-echocardiography test in women: Correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography.** J Am Coll Cardiol 1988; 12: 682-685.

46.- Friedman T, Greene A, Iskandrian A, Hakki AH, Kane S, Segal B. **Exercise Thallium-201 myocardial scintigraphy in women: correlation with coronary angiography.** Am J Cardiol 1982; 49: 1632-1637.

47.- Sullivan M, Cobb F, Higginbotham M. **Stroke volume increases by similar mechanisms during upright exercise in normal men and women.** Am J Cardiol 1991; 67: 1405-1412.

48.- Higginbotham MB, Morris G, Coleman RE, Cobb FR.: **Sex related differences in the normal cardiac response to upright exercise.** Circulation 1984; 70: 357-366.

49.- Cerqueira MD. **Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender.** Am J Cardiol 1995; 75:52D-60D.

50.- Kennedy J, Killip T, Fisher L. **The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The coronary Artery Surgery Study.** Circulation 1982; 66 (suppl III): 111-116.

51.- Rehnqvist N, Julian DG. **Angina de pecho.** En: Julian DG, Wenger NK eds. *Cardiopatía en la mujer.* Barcelona: Edika Med 1999; 7: 107-122.

52.- Gillum RF. **Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States.** J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1273-1277.

53.- Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. **Acute myocardial infarction: Sex-related differences in prognosis.** Am Heart J 1984; 108: 63-66.

54.- Bueno H, Vidán MT, Almazán A, López-Sendón JL, Delcán JL. **Influence of sex on the short-term outcome of elderly patients with a first acute myocardial infarction.** Circulation 1995; 92: 1133-1140.

55.- Marrugat J, Sala J, Masià R, Pavesi M, Sanz G, Valle V et al for the **RESCATE** Investigators. **Mortality differences between men and women following first myocardial infarction.** JAMA 1998; 280: 1405-1409.

56.- Marrugat J, Anto JM, Sala J, Maria R and the **REGICOR** investigators: **Influence of gender in acute and long term cardiac mortality after a first myocardial infarction.** J. Clin. Epidemiol 1994; 47: 111-118.

57.- Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the Israeli **SPRINT** Investigators. **In-Hospital and 1 year mortality in 1.524 women after**

**myocardial infarction comparison with 4.315 men.** Circulation 1991; 83: 484-491.

58.- Ferriz JA, Vera A, Suarez G, Torrado E, Rodriguez JJ, Alvarez JM et al. **Sexo femenino y mortalidad tras infarto agudo de miocardio.** Rev. Esp. Cardiol. 1993; 46: 796-801.

59.- Ceniceros Rozalén I, Gastaldo Simeón R, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J. **El sexo femenino es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio.** Med Clin (Barc) 1997; 109: 171-174.

60.- Garini A, Emanuelli C, Fadin BM, Manzetti G, Distante R, Astorri E. **Sesso femminile ed infarto miocárdico acuto: quale ruolo nella prognosi a breve e medio termine?** Minerva Cardioangiol 1994; 42: 395-402.

61.- Echanove I, Cabades A, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Frances M et al. y los investigadores del **RICVAL. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. Registro de infartos agudos de miocardio en la ciudad de Valencia (RICVAL).** Rev Esp Cardiol 1997; 50: 851-859.

62.- Lee KL, Woodfield LH, Topol EJ, Weaver D, Betriu A, Col J et al for the **GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction-Results from an International trial of 41.021 patients.** Circulation 1995; 91: 1659-1668.

63.- Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A et al for the **GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy.** JAMA 1996; 275: 777-782.

64.- Tsuyuki RT, Pharm D, Teo KK, Ikuta RM, Bay KS, Greenwood PV et al. **Mortality risk and patterns of practice in 2.070 patients with acute myocardial infarction, 1987-92. Relative importance of age, sex, and medical therapy.** Chest 1994; 105: 1687-1692.

65.- Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole KW et al. **Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women.** J Am Coll Cardiol 1987; 9: 473-482.

66.- Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, Price LA, Morris D, Kurz J et al. **Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 1994; 73: 319-322.

67.- Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. **Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry.** Arch Inter Med 1992; 152: 972-976.

68.- Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore Jmet al and **The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators.**

**Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction.** Ann Intern Med 1994; 120: 638-645.

69.- Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. **Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction.** N Engl J Med 1999; 341: 217-225.

70.- Adams JN, Jamieson M, Rawles JM, Trent RJ, Jennings KP. **Women and myocardial infarction: agism rather than sexism?.** Br Heart J 1995; 73: 87-91.

71.- Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N. **Risk factors and in-hospital course of first episode of myocardial infarction or acute coronary insufficiency in women.** J Am Coll Cardiol 1988; 11: 932-936.

72.- Karlson BW, Herlitz J, Hartford M. **Prognosis in myocardial infarction in relation to gender.** Am Heart J 1994; 128: 477-483.

73.- Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A et al.: **A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men.** New Engl J Med 1998; 338: 8-14.

74.- Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y et al. **Gender and acute myocardial infarction: Is there a different response to thrombolysis?.** J Am Coll Cardiol 1997; 29: 35-42.

75.- Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW, Jackson R, Stewart FM. **Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute**

**cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register.**

BMJ 1996; 313: 853-855.

76.- Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J Jr. **Acute mortality infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables.** Am J Cardiol 1988; 62: 1-7.

77.- Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. **Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men?** BMJ 1994; 309: 563-566.

78.- Chiriboga DE, Yarzebski J, Goldberg RJ, Chen Z, Gurwitz J, Gore JM et al. **A community-wide perspective of gender differences and temporal trends in the use of diagnostic and revascularization procedures for acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 1993; 71: 268-273.

79.- Krumholz HM, Douglas PS; Lauer MS, Pasternak RC. **Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias?.** Ann Intern Med 1992; 116: 785-790.

80.- Cunningham MA, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Ronan GW, Weisberg MC et al. **The effect of gender on the probability of myocardial infarction among emergency department patients with acute chest pain: a report from The Multicenter Chest Pain Study Group.** J Gen Intern Med 1989; 4: 392-398.

81.- Dempsey SJ, Dracup K, Moser DK. **Women's decision to seek care for symptoms of acute myocardial infarction.** Heart Lung 1995; 24: 444-456.

82.- Pagley PR, Goldberg RL. **Coronary artery disease in women: A population-based perspective.** Cardiology 1995; 86: 265-269.

83.- Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DW, Dalen P, Gore JM et al. **A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction on out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease.** Circulation 1993; 87: 1947-1953.

84.- Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM: **Prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham study.** Am J Cardiol 1979; 44: 53-59.

85.- Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. **Non Q wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis: a community-wide perspective.** Am Heart J 1987; 113: 273-279.

86.- Second International Study of Infarct Survival. Collaborative Group: **Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2.** Lancet 1988; 2: 349-360.

87.- **Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinasi nell'infarcto miocárdico).** Lancet 1986; 1: 397-401.

88.- Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group.  
**Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1.000 patients.** Lancet 1994; 343: 311-322.

89.- First International Study of Infarct Survival Collaborative Group.  
**Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1.** Lancet 1986; 1: 57- 66.

90.- **Metoprolol in Acute Myocardial Infarction.** The MIAMI trial research group. Am J Cardiol 1985; 56: 15G-22G.

91.- **Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.** Antiplatelet Trialist' Collaboration. BMJ 1994; 308: 81-106.

92.- Wong CC, Froelicher ES, Bacchetti P, Barron HV, Gee L, Selby JV et al. **Influence of gender on cardiovascular mortality in acute myocardial infarction patients with high indication for coronary angiography.** Circulation 1997; 96: (suppl II): II 51-II 57.

93.- Gan SC, Beaver SK, Houck PM, Maclehorse RF, Lawson HW, Chan L. **Treatment of acute myocardial infarction and 30 day mortality among women and men.** N Engl J Med 2000;343: 8-15.

94.- Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM and investigators from the National Heart, Lung and blood Institute

Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. **Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women 1985-1986.** Circulation 1993; 87: 720-727.

95.- Dodge J, Brown B, Bolson E, Dodge H. **Lumen diameter of normal human coronary arteries –influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilatation.** Circulation 1992; 86: 232-246.

96.- Bell MR, Grill DE, Garratt KN, Berger PB, Gersch BJ, Holmes DR. **Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty.** Circulation 1995; 91: 2876-2881.

97.- Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V, Kennedy W. **Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: A CASS Registry Study.** J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1000-1009.

98.- Coma-Canella I. Comentario editorial: **Cardiopatía isquémica en la mujer: estado actual del problema.** Rev. Esp. Cardiol. 1993; 46: 802-804.

99.- Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De Los Reyes M en nombre de los investigadores del estudio “Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario”. **Bases para un registro hospitalario de infartos agudos en España. El estudio PRIAMHO.** Rev Esp Cardiol 1996;49: 393-404.

100.- The criteria Committee of the New York Heart Association. **Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the Heart and great vessels.** (9º ed) Boston: Little, Brown & Co 1994; 253-256.

101.- Killip T, Kimball JT. **Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients.** Am J Cardiol 1967; 20: 457-464.

102.- Pérez G, Marrugat J, Sala J and the **REGICOR** Study Group. **Myocardial infarction in Girona, Spain: Attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988.** J Clin Epidemiol 1993; 46; 1173-1179.

103.- de Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL en nombre del grupo de investigadores del estudio **PREVESE. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE.** Rev Esp Cardiol 1997; 50: 406-415.

104.- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. **Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. WHO MONICA Project.** Circulation 1994; 90: 583-612.

105.- Cabades A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V et al. **Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana 1995. Resultados del Proyecto**

**PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón).** Rev Esp Cardiol 1999; 52: 123-133.

106.- Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K on behalf of the **TRACE** study group. **Influence of gender on short- and long- term mortality after acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 1996; 77: 1052-1056.

107.- Wilkinson P, Laji K, Ranjadayalan K, Parsons L, Timmis AD. **Acute myocardial infarction in women: survival analysis in first six months.** BMJ 1994; 309: 566-569.

108.- Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, Pashos CL, Newhouse JP, McNeil BJ. **Acute myocardial infarction in the Medicare Population. Process of care and clinical outcomes.** JAMA 1992; 268: 2530-2536.

109.- Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. **Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation.** Circulation 1993; 88: 2548-2555.

110.- Liao Y, Cooper RS, Ghali JK, Szocka A. **Survival rates with coronary artery disease for black women compared with black men.** JAMA 1992; 268: 1867-1871.

111.- Herloz H, Goff DC, Ramsey DJ, Chan FA, Ortiz C, Labarthe DR et al. **Women and Mexican Americans receive fewer cardiovascular drugs**

**following myocardial infarction than men and non Hispanic whites: The Corpus Christi Heart Project, 1980-1990.** J Clin Epidemiol 1996; 49: 279-287.

112.- Luepker RV. **Population versus clinical views in coronary disease: Can epidemiological data be useful to clinicians?** Circulation 1997; 96: 3836-3837.

113.- Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasma K, Rajakangas AM, Löwel H, Tunstall-Pedoe H for the **MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. Results from de WHO MONICA Project 1985-1990.** Circulation 1997; 96: 3849-3859.

114.- Marrugat J, Gil M, Sala J. **Sex differences in survival rates after acute myocardial infarction** J Cardiovascular Risk 1999; 6(2): 89-97.

115.- Garcia-Castrillo L, Loma Osorio A, Recuerda E, Fernández Rozas S, Epelde F. **¿Discriminación asistencial por sexos en el manejo del IAM en los servicios de urgencia hospitalarios? El estudio EVICURE.** Rev Esp Cardiol 2000; 53 (supl 2): en prensa.

116.- Péraire M, Martín-Baranera M, Pallarés C y componentes del grupo **GESIR-5. Impacto de la trombolisis sobre la supervivencia a corto y largo plazo de una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio atendidos de forma consecutiva en todos los hospitales de una región sanitaria. Estudio GESIR-5.** Rev Esp Cardiol 2000; 53: en prensa.

117.- Bosch X, Arós F, Marrugat J. **El estudio PRIAMHO y la utilidad de los registros hospitalarios en el infarto agudo de miocardio. Réplica.** Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1152-1153.

118.- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masià R, Marrugat J and the REGICOR Investigators. **Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992.** Int J Epidemiol 1998; 27: 599-604.

119.- Marrugat J, Sala J. **Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología.** Rev Esp Cardiol 1997; 50: 48-57.

120.- López-Sendón J. **Utilidad y limitaciones de los registros en el infarto agudo de miocardio. El estudio PRÍAMHO.** Rev Esp Cardiol 2000; 53: 477-478.

121.- White HD, Barbash GI, Modan M, Sines J, Diaz R, Hampton JR for the investigators of the International Tissue Plasminogen Activators Streptokinase Mortality Study. **After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke.** Circulation 1993; 88: 2097-2103.

122.- Maynard C, Althouse R, Cerqueira M, Olsufka M, Kennedy JW. **Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 1991; 68: 529-530.

123.- Johanson P, Abrahamsson P, Rosengren A, Dellborg M. **Time-trends in thrombolytics: women are catching up.** Scand Cardiovasc J 1999; 33: 39-43.

124.- Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D,, O'Keefe J et al. **Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.** Am J Cardiol 1995; 75: 987-992.

125.- European Secondary Prevention Study Group. **Translation of clinical trials into practice: an European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction.** Lancet 1996; 347: 1203-1207.

126.- Yarzebski J, Col N, Pagley P, Savageau J, Gore J, Goldberg R. **Gender differences and factors associated with the receipt of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: A Community-wide perspective.** Am Heart J 1996; 131: 43-50.

127.- Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz RI. **Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology?.** JAMA 1990; 263: 1092-1096.

128.- He J, Klag MJ, Whelton PK, Yuchang Z, Xinzhi W. **Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in Chinese men and women.** Am J Epidemiol 1994; 139: 693-703.

129.- Demirovic J, Blackburn H, Mc Govern PG, Luepker R, Sprafka JM, Gilbertson D.: **Sex differences in early mortality after acute myocardial infarction (The Minnesota Heart Survey)** Am. J. Cardiol. 1995; 75: 1096-1101.

130.- Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. **Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: A prospective multicenter study.** J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1490-1496.

131.- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. **Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women?.** Circulation 1995; 91: 1861-1871.

132.- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB for the MILIS Study Group. **The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis.** J Am Coll Cardiol 1989; 14: 49-57.

133.- Latour J, López-Camps V, Rodríguez-Serra M, Gines JS, Bonastre J, Rosado L. **Pronóstico del infarto de miocardio en mujeres. Efecto del esfuerzo terapéutico y del nivel socioeconómico.** Rev Esp Cardiol 1992; 45: 560-565.

134.- Balaguer Vintró I. **Cardiopatía coronaria en la mujer. Pronóstico del infarto agudo.** Rev Esp Cardiol 1992; 33: 566-567.

135.- Latour Pérez J. **Sexo femenino y mortalidad tras infarto agudo de miocardio.** Cartas al Director. Rev Esp Cardiol 1994; 47: 413-414.

136.- Marrugat J, Sala J, Masià y los investigadores del **REGICOR**.  
Cartas al Director. **La evaluación del papel del sexo femenino en el pronóstico tras un infarto agudo de miocardio**. Rev Esp Cardiol 1994; 47: 414-415.

137.- Marx BE, Feinstein AR. **Methodologic sources of inconsistent prognoses for post-acute myocardial infarction**. Am J Med 1995; 98: 537- 550.

138.- De Vreede JJM, Gorgels APM, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ. **Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis**. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 698-706.

139.- Vaccarino V, Horwitz RI, Meehan TP, Petrillo MK, Radford MJ, Krumholz HM. **Sex differences in mortality after myocardial infarction. Evidence for a sex-age interaction**. Arch Intern Med 1998; 158: 2054-2062.

140.- Herruzo Cabrera R. **Sesgos**. En Del Rey Calero J, Herruzo Cabrera R, Rodríguez Artalejo F eds. Fundamentos de epidemiología clínica. Editorial Síntesis S.A. Madrid 1996; 14: 199-210.

141.- Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E et al on behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (**GISSI-2**). **Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis**. N Engl J Med 1993; 329: 1442-1448.

142.- Maynard C, Every NR, Martin JS, Kudenchuk PJ, Weaver D. **Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction.** Arch Intern Med 1997; 157: 1379-1384.

143.- Jaffe AS, Spadaro JJ, Schetchman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. **Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus.** Am Heart J 1984; 108: 31-37.

144.- Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlieb AR, Lewis SM. **Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognosis factor.** Am J Cardiol 1988; 62: 665-669.

145.- Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R. **Smoking and acute coronary heart disease: a comparative study.** Br Heart J 1988; 60: 465-469.

146.- Molstad P. **First myocardial infarction in smokers.** Eur Heart J 1991; 12: 753-759.

147.- Rouleau L, Talajic M, Sussex B, Potwin L, Warnica W, Davies RF et al. **Myocardial Infarction in 1990s. Their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study.** J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1119-1127.

148.- Volpi A, De Vita C, Franzoni MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F et al the ad hoc working group of the Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI) –2 Data Base-. **Determinants of 6**

**months mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis.**

**Results of the GISSI –2.** Circulation 1993; 88: 416-429.

149.- The Multicenter Postinfarction Research Group. **Risk stratification and survival after myocardial infarction.** N Eng J Med 1983; 309: 331-336.

150.- González Torrecilla E. **Infarto de Miocardio. Valoración de su pronóstico.** En Delcan JL eds. Cardiopatía Isquémica. Ene Ediciones Madrid. 1999; IV: 753-787.

151.- Gibson RS, Beller GA, Gheorghide M, Nygaard TW, Watson DD, Huey BL et al. **The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischemia 2 weeks after uncomplicated non-Q wave infarction: a prospective natural history study.** Circulation 1986; 73: 1186-1198.

152.- Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG et al. **Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location.** J Am Coll Cardiol 1988; 11: 453-463.

153.- Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D. **Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q wave and non Q wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study.** JAMA 1992; 268: 1545-1551.

154.- Behar S, Rabinowitz B, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Abinader E et al. **Immediate and long-term prognostic significance of a first anterior versus first inferior wall Q wave acute myocardial infarction.**

**Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) Study Group.** Am J Cardiol 1993; 72: 1366-1370.

155.- Letho S, Pyorala K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J et al. **Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.** J Intern Med 1994; 236: 291-297.

156.- López de Sá E, López-Sendón JL, Sanz R. **Infarto agudo de miocardio. Clínica, Evolución y Complicaciones.** En Delcan JL eds. Cardiopatía Isquémica. Ene ediciones Madrid 1999; IV: 559-602.

157.- Vallejo Ruiz JL, Salvador JA, González Santos JM. **Complicaciones Mecánicas del Infarto Agudo de Miocardio.** En Delcan JL eds. Cardiopatía Isquémica. Ene ediciones Madrid 1999; III: 1041-1055.

158.- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy JE et al on behalf of the **SAVE** investigators. **Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial.** N Engl J Med 1992; 327: 669-677.

159.- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (**AIRE**) Study investigators. **Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence on heart failure.** Lancet 1993; 342: 821-828.

160.- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (**TRACE**) Study Group.

**A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.** N Engl J Med 1995; 333: 1670-1676.

161.- Bosch X, López A. **Efecto del tratamiento trombolítico sobre el pronóstico del infarto de miocardio en el sexo femenino.** Rev Esp Cardiol 1994; 47 (supl 3): 32-39.

162.- Honan MB, Harrell FE, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Prior DB et al. **Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy. A meta-analysis.** J Am Cardiol 1990; 16: 359-367.

163.- Gurwitz JH, Nananda FC, Avorn J. **The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction.** JAMA 1992; 268: 1417-1422.

164.- Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P et al. **Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO.** Rev Esp Cardiol 1999; 52: 767-775.

165.- Bosch X, Sambola A, Arós F, López-Bescos L, Mancisidor X, Illa J en representación de los investigadores del estudio **PRIAMHO. Utilización de la trombólisis en los pacientes con infarto agudo de miocardio en España: observaciones del estudio PRIAMHO.** Rev Esp Cardiol 2000; 53: 490-501.

166.- Echanove Errazti I, Velasco Rami JA, Ridocci Soriano F, Pomar Domingo F, Vilar Herrero V, Martínez Alzamora N et al. **Evolución de la**

**mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio durante los últimos 15 años. Influencia de los tratamientos de reperfusión. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 547-555.**